

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



**Avaliação do Selénio, Zinco e Cobre Séricos numa Unidade de Cuidados
Intensivos**
Sua relação com a evolução e o prognóstico dos doentes

Ana Isabel Pais de Moura Gonçalves

Orientadora: *Prof. Doutora Marília Lopes Cravo*

Co-orientador: *Dr. António Manuel Damas Messias*

**Dissertação especialmente elaborada para a obtenção do grau de Mestre
em Nutrição Clínica**

2018

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Avaliação do Selénio, Zinco e Cobre Séricos numa Unidade de Cuidados Intensivos

Sua relação com a evolução e o prognóstico dos doentes

Ana Isabel Pais de Moura Gonçalves

Orientadora: *Prof. Doutora Marília Lopes Cravo*

Co-orientador: *Dr. António Manuel Damas Messias*

**Dissertação especialmente elaborada para a obtenção do grau de Mestre
em Nutrição Clínica**

2018

“A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 20 de novembro de 2018”

Agradecimentos

Para a concretização da minha Tese de Mestrado pude contar com o precioso contributo de algumas pessoas que gostaria de destacar e a quem quero expressar o meu profundo reconhecimento e agradecimento.

À Senhora Professora Doutora Marília Cravo, que gentilmente aceitou ser minha Orientadora, pela compreensão e disponibilidade incondicionais com que me honrou, pelo acompanhamento prestado e orientação científica e pela revisão crítica do trabalho com toda a sua exigência, rigor e empenho, tendo as sugestões e correções realizadas resultado, sem dúvida, num contributo valioso para a valorização deste trabalho.

Ao Senhor Doutor António Messias, que também amavelmente não hesitou em me acompanhar como Co-orientador do trabalho a desenvolver para a minha Tese de Mestrado, pela valiosa contribuição das suas sugestões e correções.

A todas as pessoas que de alguma forma me acompanharam e me apoiaram no serviço ou fora dele, pelo companheirismo, amizade e força que me transmitiram.

Índice

| | Páginas |
|---------------------------------------|---------|
| Agradecimentos | 4 |
| Índice | 5 |
| Resumo | 8 |
| <i>Abstract</i> | 9 |
| Lista de abreviaturas | 12 |
| Introdução | 14 |
| Objetivos | 20 |
| Material e métodos | 21 |
| Material ou população de estudo | 21 |
| Métodos | 21 |
| Métodos analíticos | 22 |
| Análise estatística | 22 |
| Resultados | 24 |
| Caraterização da amostra | 24 |
| Falências orgânicas | 28 |
| Falência respiratória | 28 |
| Falência hemodinâmica | 29 |
| Falência renal | 30 |
| Falência hepática | 31 |
| Falência hematológica... .. | 32 |
| Marcadores de fase aguda | 32 |
| Complicações infecciosas | 33 |

| | |
|--|----|
| Variação dos níveis séricos dos oligoelementos da admissão para o terceiro dia de internamento e sua relação com o início da dieta na UCI | 34 |
| Discussão | 36 |
| Conclusão | 42 |
| Referências bibliográficas | 44 |
| Anexos | 50 |
| Anexo 1 | 51 |
| Anexo 2 | 53 |
| Quadro 1 - Relação entre as concentrações de oligoelementos e a presença de falências orgânicas | 54 |
| Quadro 2 - Comparações das concentrações dos oligoelementos entre os grupos com nenhuma, uma ou múltiplas falências de órgãos | 55 |
| Quadro 3 - Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes ventilados e não ventilados | 56 |
| Quadro 4 - Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes ventilados e não ventilados | 56 |
| Quadro 5 - Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem suporte aminérgico | 57 |
| Quadro 6 - Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes com e sem aminas | 57 |
| Quadro 7 - Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem falência renal | 58 |
| Quadro 8 - Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes com e sem falência renal | 58 |
| Quadro 9 - Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem necessidade de TSFR | 59 |
| Quadro 10 - Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes com e sem necessidade de TSFR | 59 |

| | Páginas |
|--|---------|
| Quadro 11 - Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem falência hepática | 60 |
| Quadro 12 - Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes com e sem falência hepática | 60 |
| Quadro 13 - Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem falência hematológica | 61 |
| Quadro 14 - Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes com e sem falência hematológica | 61 |
| Quadro 15 - Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem complicações infecciosas | 62 |
| Quadro 16 - Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) de cobre nos grupos de doentes com e sem complicações infecciosas | 62 |

**Avaliação do selênio, zinco e cobre séricos numa
Unidade de Cuidados Intensivos
Sua relação com a evolução e o prognóstico dos doentes**

Resumo

Introdução: O selênio, o zinco e o cobre, são oligoelementos considerados importantes na resposta anti-inflamatória / antioxidante, sendo o objetivo deste trabalho relacionar as suas concentrações séricas com a gravidade, a evolução clínica e o prognóstico.

Material e Métodos: Realizou-se um estudo prospectivo na UCI do Hospital Beatriz Ângelo, durante 4 meses, com 200 doentes, tendo sido realizados doseamentos séricos de selênio, zinco, cobre e marcadores de fase aguda, na admissão e ao terceiro dia de internamento.

Resultados: Na admissão os doentes com duas ou mais falências de órgãos e os doentes com necessidade de suporte aminérgico apresentaram níveis de zinco e selênio significativamente mais baixos ($p < 0,01$); os níveis séricos de zinco também eram significativamente mais baixos nos doentes ventilados ($p = 0,05$). Tempos mais prolongados de ventilação mecânica estavam associados a valores significativamente mais baixos de zinco e selênio na admissão ($p = 0,014$ e $p = 0,037$, respetivamente). Os doentes com falência renal e hematológica apresentaram valores mais baixos de selênio na admissão ($p = 0,002$ e $p = 0,028$, respetivamente). Verificou-se uma relação significativa entre os marcadores de fase aguda e os níveis de zinco ($p = 0,004$) e de selênio ($p = 0,005$).

Os doentes que desenvolveram complicações infecciosas durante o internamento apresentaram níveis significativamente mais altos de cobre na admissão ($p = 0,007$). Analisou-se a variação dos níveis dos oligoelementos entre o primeiro e o terceiro dia de internamento, assim como da sua relação com o início precoce da dieta na UCI.

Conclusão: Os doentes mais graves apresentaram níveis séricos de selênio e zinco mais baixos. A concentração sérica de cobre apresentou-se elevada na admissão, em alguns doentes, ao contrário do selênio e do zinco. Considerar que estes níveis alterados têm implicação causal na gravidade da situação clínica, ou são consequência da mesma, ficará em aberto.

Palavras-Chave: oligoelementos, selênio, zinco, cobre, doentes críticos

Abstract

Background/ objectives: Selenium, zinc and copper are trace elements and have important antioxidant and anti-inflammatory properties. The main purpose of this study was to evaluate these trace elements plasmatic levels and correlate them with other blood values and with organ failure indicators, with the clinical evolution (ICU length of stay, ventilation period, vasopressor needs, infectious complications and renal function substitution needs). It was also intended to evaluate the relation between trace elements and acute-phase proteins and to establish a connection between trace elements levels and ICU and hospital prognosis.

Subjects/ methods: It was a prospective study, with four months duration, and included 200 patients. Patients were enrolled after satisfying the inclusion criteria. The study took place in the Intensive Care Unit of Beatriz Ângelo's Hospital.

Blood samples were taken to obtain the plasma levels of selenium, zinc, copper and other biomarkers at the admission to the ICU and on the third day in ICU.

Results: A total of 200 consecutive patients (59% males, 41% females; median age 65,8 years; age range 22 - 90 years) were included. Their median SAPS II and APACHE II scores were $42,96 \pm 21,05$ and $19,46 \pm 10,4$, respectively. Regarding the severity of disease, at admission, 69,5% of the patients had two or more organ failures, 19,5% had one organ failure and 11% had no organ failure.

Normal trace elements blood values are discussed on ICU patients. On admission low zinc levels were present in almost 74% of our patients, 20% of the patients had low selenium levels and 8% had high copper levels, based on the normal population reference levels.

We compared trace element levels from the first to the third day on ICU and there was a significant increase of zinc levels ($p = 0,011$). Selenium and copper levels were not significantly changed. There was a link between higher copper levels at admission and higher corporal mass index ($p = 0,002$). There was no relation between trace elements levels and ICU length of stay, ICU mortality or hospital mortality.

On admission, patients with multiple organ failure had significant lower zinc ($p = 0,004$) and selenium ($p = 0,005$) levels.

Patients with respiratory failure or on vasopressors had significant lower zinc levels too ($p = 0,05$ and $p = 0,000$, respectively).

Selenium plasmatic levels were also lower in patients with haemodynamic ($p = 0,002$), haematological ($p = 0,028$) and renal ($p = 0,002$) failure.

Longer periods of ventilation were associated with significant lower zinc and selenium levels ($p = 0,014$ and $p = 0,037$, respectively).

Copper levels were significantly lower in respiratory failure patients ($p = 0,047$) and higher in patients with infectious complications ($p = 0,007$).

There was a significant relation between organ failure, and zinc ($p = 0,004$) and selenium ($p = 0,005$) levels. There was an important decrease on zinc levels from critical patients with one organ failure to patients with multiple organ failure ($p = 0,098$). It also occurred with selenium levels, decreasing from none to multiple organ failure ($p = 0,067$).

We analyzed the relation between trace element and acute phase protein levels.

Zinc levels were positively related with albumin ($r = 0,230$; $p = 0,001$) and negatively related with CRP ($r = -0,251$; $p < 0,001$). Since albumin is a negative acute phase protein marker and CRP a positive marker, this kind of variation with zinc levels was expected.

Selenium levels were positively related with albumin ($r = 0,454$; $p < 0,001$), prealbumin ($r = 0,432$; $p < 0,001$) and transferrin ($r = 0,357$; $p < 0,001$), and negatively related with ferritin ($r = -0,183$; $p = 0,011$) and CRP ($r = -0,473$; $p < 0,001$). This kind of variation with selenium levels was expected for these acute proteins, except for transferrin. Since transferrin is a positive acute phase protein, it would be expected its levels to rise with inflammation, as selenium levels decreased.

Copper levels were positively related with transferrin ($r = 0,186$; $p = 0,011$) and albumin ($r = 0,171$; $p = 0,019$). Copper levels are high on the beginning of the inflammatory process, so the positive relation with transferrin was expected.

We also analyzed the differences between these trace elements from the first to the third day, and compared it with the clinical evolution, with early nutritional support and with ICU and hospital prognosis. In our study, zinc levels increased from the first to the third day in ICU, in a significant way, concerning patients who started to eat during the first 48 hours ($p < 0,001$).

There was no relation between changes in the trace elements levels from the first to the third day on ICU and the severity markers (SAPS II, APACHE II), nor with ICU or hospital mortality.

There was also no relation between the change in the trace elements levels from the first to the third day on ICU and the presence of an organ failure or the number of organ failures.

Conclusion: Patients with worst situations had generally lower selenium and zinc levels. Copper levels are described as initially increased in major inflammatory processes. In our study, some patients had high copper levels at admission, opposite to zinc and selenium. It is possible that the zinc levels increase from the first to the third day is influenced by nutritional support.

We still don't know if these changed trace elements levels were a consequence of critical illness, caused by inflammation, with redistribution in body and increased losses, or if

lower blood trace elements levels had causal clinical implications on severity and evolution.

Keywords: trace elements, critical care patients, zinc, selenium, copper

Lista de abreviaturas

| | |
|-----------|---|
| APACHE II | Acute physiology and chronic health evaluation II |
| ARDS | Síndrome de dificuldade respiratória aguda (Acute respiratory distress syndrome) |
| Cu | Cobre |
| Cu-Zn SOD | Cobre-zinco superóxido-dismutase |
| CRP | C - Reactive protein |
| Dp | Desvio-padrão |
| DPOC | Doença |
| ESTeSL | Escola superior de tecnologia da saúde de Lisboa |
| FMO | Falência múltipla de órgãos |
| HBA | Hospital Beatriz Ângelo |
| ICU | Intensive Care Unit |
| INR | International normalized ratio |
| IMC | Índice de massa corporal |
| MODS | Síndrome de disfunção múltipla de órgãos (Multiple organ dysfunction syndrome) |
| PCR | Proteína c reativa |
| ROS | Espécies reativas de oxigénio (Reactive oxygen species) |
| RNS | Espécies reativas de nitrogénio (Reactive nitrogen species) |
| SAPS II | Simplified acute physiology score II |
| Se | Selénio |
| SIRS | Síndrome de resposta inflamatória sistémica (Systemic inflammatory response syndrome) |
| SMI | Serviço de Medicina Intensiva |
| SNS | Sistema Nervoso Central |
| SOFA | Sequential Organ Failure Assessment |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| TSFR | Técnicas de substituição da função renal |

| | |
|-----|--------------------------------|
| UCI | Unidade de Cuidados Intensivos |
| Zn | Zinco |

Introdução

A malnutrição é um problema grave a nível hospitalar, com consequências em termos de morbi-mortalidade, tempo de internamento hospitalar, custos e perda de qualidade de vida irrefutáveis¹.

O suporte nutricional é de extrema importância nos doentes críticos, sendo considerado um componente fundamental da terapêutica destes doentes. Vários estudos têm sido desenvolvidos no âmbito da nutrição clínica, em doentes críticos, em múltiplas vertentes, sendo uma área de investigação promissora, em desenvolvimento contínuo, mas ainda longe de estar totalmente clarificada.

Os oligoelementos, em conjunto com as vitaminas, constituem o grupo dos micronutrientes. As vitaminas são substâncias orgânicas, necessárias ao organismo em quantidades muito reduzidas, geralmente não produzidas pelo organismo, que podem atuar como coenzimas². Tal como as vitaminas, também os oligoelementos são componentes essenciais no suporte nutricional, sendo estudados na nutrição humana desde há vários anos³. São cofatores em diferentes passos do metabolismo enzimático, dos hidratos de carbono, proteínas e lípidos⁴. Os oligoelementos são metais ou metalóides, que existem no organismo em muito pequena quantidade (menor de 0.01%)⁵, em concentrações constantes, e exercem funções estruturais enzimáticas ou como cofatores. A sua deficiência relaciona-se com alterações estruturais e bioquímicas específicas. Os oligoelementos essenciais, necessários em doses que vão de 50µg a 18mg por dia, são dez: selénio, zinco, cobre, cobalto, crómio, fluoreto, manganês, ferro, iodo, molibdénio⁶, sendo também essenciais na nutrição diária do doente crítico⁷. São várias as condicionantes que influenciam a biodisponibilidade e utilização dos oligoelementos⁸, nomeadamente a absorção que é variável ao longo da vida, as necessidades (aumentadas, por exemplo, na fase de gravidez) ou as interações entre os próprios oligoelementos, entre outras.

Os oligoelementos atuam em processos biológicos fundamentais e são essenciais, não só como intermediários no metabolismo, mas também pelo seu papel anti-inflamatório, na cicatrização e regeneração tecidual, na imunidade humoral e celular, pela sua atividade antioxidante⁹ e na prevenção de doenças crónicas⁴ e de infeções adquiridas no hospital.

A deficiência de micronutrientes pode ocorrer como consequência da própria doença grave, ou de condições prévias à doença¹⁰. Várias são as condições clínicas que podem provocar a perda aguda de oligoelementos nos doentes críticos, nomeadamente queimaduras, trauma, sépsis grave ou choque séptico, pancreatite aguda, má absorção por cirurgia bariátrica, perda de líquidos biológicos por diarreia, fístulas, entre outros.

Na doença crítica há a constante lesão celular mediada pelo stress oxidativo.

O stress oxidativo é definido como uma alteração do equilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e de nitrogénio (RNS) e as defesas antioxidantes^{11,12}.

Nos doentes críticos, com sépsis, em choque, com falência múltipla de órgãos (FMO) ou com ARDS, é evidente o stress oxidativo¹³. Existe aumento da produção de ROS e RNS e depleção de antioxidantes¹⁴, podendo conduzir a situações de lesão mitocondrial irreversível e concomitante morte celular¹⁵.

As enzimas antioxidantes participam na estabilização dos radicais de oxigénio. O zinco e o selénio, entre outros, são cofatores de enzimas antioxidantes.

Verifica-se que nos doentes críticos os níveis séricos de antioxidantes podem estar reduzidos. Esta redução pode não significar baixa de reservas no organismo, já que a doença crítica pode induzir a redistribuição dos antioxidantes¹⁶.

De entre os diferentes oligoelementos⁵ destacamos o zinco, o selénio e o cobre.

O zinco, envolvido no funcionamento enzimático e como estabilizador da estrutura molecular das membranas, participa no metabolismo dos hidratos de carbono sendo essencial no controlo glicémico, dos lípidos, das proteínas e dos ácidos nucleicos. Tem um papel importante na expressão genética, estando envolvido na transcrição e translação de polinucleótidos. É um oligoelemento essencial, necessário ao normal funcionamento do sistema imunitário, na divisão celular, no crescimento ósseo, na cicatrização cutânea e de feridas. É ainda essencial na função neurocognitiva e na resposta ao stress oxidativo¹⁷.

O selénio, imprescindível para o normal funcionamento celular, é cofator enzimático de mais de 30 selenoproteínas^{18,61,66} e constituinte integrante das enzimas glutatíon peroxidase, selenoproteínas e tioredoxina-redutase, que reduzem as moléculas oxidadas. Está envolvido na síntese hormonal, nomeadamente de hormonas tiroideias⁶⁶. Cerca de 60% do selénio está incorporado nas selenoproteínas, 30% liga-se à glutatíon peroxidase, 5 a 10% à albumina, existindo menos de 1% na forma livre^{19,66}.

Na sépsis e SIRS, a homeostasia do selénio altera-se^{61,66}. O selénio e as selenoproteínas são redistribuídas nos tecidos envolvidos na síntese protéica e na resposta imune, havendo também perdas para o interstício^{19,66}.

O cobre é o terceiro mineral em maior quantidade no organismo. Está distribuído pelos tecidos biológicos, formando complexos orgânicos, muitos dos quais são metaloproteínas que funcionam como enzimas. Estas enzimas estão implicadas na utilização do oxigénio durante a respiração celular e envolvidas na síntese de componentes essenciais, como proteínas do tecido conjuntivo, osso e vasos, e componentes neuroativos implicados na função do sistema nervoso. Está envolvido na libertação de energia dentro das células e contribui para a eliminação de radicais livres de oxigénio, onde tem um papel antioxidante. O cobre é essencial, tendo um papel imprescindível como cofator nas reações de transferência de eletrões²⁰.

A maior parte do cobre absorvido a partir do intestino delgado é distribuído pelo fígado²¹ e em menor quantidade pelo rim²².

O fígado é o órgão central da homeostase do cobre. No hepatócito o cobre associa-se a várias enzimas tendo várias funções²³: associa-se à superóxido-dismutase a nível do citosol²³, à citocromo-c oxidase a nível mitocondrial^{24,25,26} e intervém na via excretora celular, a nível do complexo de Golgi^{27,28}. Há várias metaloenzimas contendo cobre, sendo este necessário para o seu normal funcionamento: para além da citocromo-oxidase e da superóxido-dismutase já referidas, também a lisil-oxidase, entre outras.

Nos indivíduos saudáveis, com estado nutricional adequado, os antioxidantes endógenos, nos quais se incluem os oligoelementos, neutralizam os radicais livres de oxigénio produzidos. Nos doentes críticos há um aumento de produção de radicais livres de oxigénio, associado à diminuição de alguns antioxidantes endógenos, circulantes e tecidulares^{29,30, 31, 32} quer seja por aumento da perda, redistribuição ou diminuição do aporte. Esta situação contribui para o agravamento da doença aguda e o desenvolvimento de falências orgânicas⁴.

Para além da redução de antioxidantes, durante o período de desenvolvimento da doença crítica, nos doentes com sépsis, trauma ou cirurgias major, pancreatites e grandes queimados, há um aumento de produção de agentes pró-oxidantes, aumento das espécies reativas de oxigénio, estando os doentes críticos vulneráveis ao stress oxidativo provocado pelas espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio produzidas^{4,33}.

Os radicais livres são deletérios para o organismo. São moléculas ou átomos que contêm um ou mais eletrões desemparelhados, estando deste modo instáveis. Os radicais livres de oxigénio, ou espécies reativas de oxigénio, têm oxigénio no centro e são produzidas por metabolismo aeróbio normal, principalmente pelos leucócitos e cadeia respiratória mitocondrial. Os radicais livres de óxido nítrico resultam do metabolismo endotelial normal³⁴.

Alonso de Vega e Colaboradores, em 2002,³⁵ comprovaram que os doentes com síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS), nomeadamente os doentes críticos, apresentam uma resposta em termos de stress oxidativo muito superior aos doentes sem SIRS. Estes processos de stress oxidativo associados ao SIRS mantido podem promover o desenvolvimento de falência múltipla de órgãos³⁶.

A redução dos oligoelementos em circulação nos doentes críticos pode contribuir para a exaustão da capacidade antioxidante, promovendo o aumento dos radicais livres (espécies reativas de oxigénio-ROS) e aumentando deste modo, a gravidade da doença³⁷.

A manutenção dos níveis séricos de selénio dentro dos valores de referência, está relacionada com a atividade normal da glutatião peroxidase, redução da peroxidação lipídica e redução das complicações infecciosas³⁸. O selénio é essencial para a atividade da glutatião-peroxidase, uma selenoenzima major dentro das selenoproteínas, e a sua carência está relacionada com a diminuição da resposta imune, por provável inativação da glutatião-peroxidase³⁹.

Nos doentes com SIRS e no síndrome de disfunção múltipla de órgãos (MODS), os níveis de selénio poderão estar significativamente diminuídos, sendo o nível sérico de selénio um valor preditivo de mortalidade³².

Com o objetivo de prevenir um risco acrescido de infeções nos doentes, vítimas de trauma, deve evitar-se a descida de zinco e selénio abaixo de níveis necessários para a adequada atividade antioxidante da glutatíon peroxidase⁴⁰.

De igual modo, nos doentes queimados, a suplementação com oligoelementos, nomeadamente cobre, selénio e zinco, parece estar relacionada com a redução da incidência de pneumonias nosocomiais⁴¹. As concentrações de zinco e selénio diminuem significativamente em situações de trauma grave, cirurgia, sépsis e resposta inflamatória sistémica grave⁴².

Ao contrário dos níveis de zinco e do selénio, os níveis séricos do cobre estão habitualmente aumentados nos processos inflamatórios, como parte da resposta de fase aguda⁴³. Estão descritos aumentos progressivos dos níveis séricos de cobre de 12 a 30% em situações de *stress* inflamatório, nomeadamente pós cirurgia major ou trauma^{44,45}.

A subida dos níveis de cobre está relacionada com aumento da síntese hepática de ceruloplasmina, proteína de fase aguda transportadora de cobre, que contém 8 átomos de cobre por molécula⁴⁶, cujos níveis estão aumentados nos processos inflamatórios⁴³. A subida dos níveis séricos de ceruloplasmina e de cobre associada ao processo inflamatório é proporcional, pelo que a relação cobre: ceruloplasmina se mantém sobreponível⁴⁴.

O cobre é tóxico na forma livre. A maior parte do cobre é transportado ligado à ceruloplasmina, encontrando-se o restante associado à albumina, à transcupreína e a complexos cobre- aminoácidos⁴⁷. O cobre é um cofator essencial para várias enzimas, incluindo citocromos, e exerce a sua atividade antioxidante através da ceruloplasmina e, juntamente com o zinco, através da atividade da cobre-zinco superóxido-dismutase (Cu-Zn SOD)⁴⁸.

Os oligoelementos estão distribuídos pelo sangue, tecidos e órgãos. Durante a resposta de fase aguda a uma situação de sépsis ou trauma, em que há transudação de líquidos, alterações do equilíbrio ácido-base e redução do aporte nutricional, ocorrerão alterações nos nutrientes nos diferentes compartimentos corporais⁹.

Os níveis séricos³³ de zinco, selénio e cobre considerados adequados no homem, são respetivamente de 60-120 µg/dL, 50-150 µg/L e de 75-145µg/dL. Embora não sejam conhecidos os níveis considerados ótimos de oligoelementos nos doentes internados em UCI, a presença de níveis séricos dentro dos valores considerados de referência parece importante, havendo vários estudos que apontam para a melhoria do prognóstico desses doentes.

O estudo REDOX evidenciou a presença de níveis baixos de selénio nos doentes internados em UCI na Europa, o mesmo não ocorrendo, no entanto, na América do Norte⁴⁰. A suplementação de oligoelementos é complexa e não deve ser efetuada de forma sistemática a todos os doentes internados, uma vez que as carências variam de

doente para doente, de população para população e mesmo nos próprios doentes, em função das suas patologias.

Angstworm e Colaboradores⁵⁰, em 1999 concluíram que a suplementação com selénio estava associada a um melhor prognóstico dos doentes críticos, com redução da mortalidade e diminuição da incidência de lesão renal aguda grave. Também Heyland e Colaboradores³³ mostraram que a suplementação simples com selénio parecia estar associada a um melhor prognóstico e à redução da mortalidade em UCI.

No entanto Visser, Labadarios e Blaauw,⁴⁹ constataram, em revisão sistemática, que a suplementação com oligoelementos não estava associada a redução das complicações infecciosas, e que o benefício da suplementação com um oligoelemento isoladamente (foram avaliados 6 estudos, em que se utilizou maioritariamente o selénio), tinha um significado estatístico marginal ($p = 0.06$) no que refere a mortalidade, em comparação com a suplementação combinada de vários micronutrientes. Foram analisados 9 estudos em que foi feita suplementação combinada com selénio, zinco, cobre, vitaminas D, E ou C, tendo a suplementação combinada significado estatístico importante ($p = 0.006$).

Os oligoelementos estão envolvidos nas reações antioxidativas e de regeneração⁴ fazendo, deste modo, sentido serem benéficos em suplementação combinada.

Na resposta inflamatória sistémica, inerente ao processo de doença crítica, para além dos agentes anti e pró-oxidantes, existe a resposta de fase aguda, em que há alteração da concentração de várias proteínas (proteínas de fase aguda) de forma fisiológica, como resposta ao processo inflamatório.

As proteínas de fase aguda, substâncias maioritariamente produzidas a nível hepático, estão aumentadas (proteínas de fase aguda positivas, nomeadamente a PCR e a ferritina) ou diminuídas (proteínas de fase aguda negativas: albumina, a pré-albumina e transferrina) em pelo menos 25%, em resposta ao processo inflamatório sistémico^{51,52,53}.

O doseamento sérico dos oligoelementos é difícil e requer técnicas de colheita específicas, utilizando materiais, nomeadamente tubos de colheita, também específicos para o efeito². Estudos prévios demonstraram que os níveis séricos de oligoelementos nos doentes críticos são difíceis de interpretar⁵⁵, podendo não ter qualquer significado, uma vez que poderão estar relacionados com aporte recente por via alimentar ou suplementação, em caso de valores normais ou altos; ou podem ter relação com falta de absorção/perdas aumentadas, estando deste modo, diminuídos.

O projeto decorreu na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do Serviço de Medicina Intensiva (SMI) do Hospital Beatriz Ângelo (HBA) e os dados foram recolhidos nesta Instituição.

Com este estudo pretendeu-se caracterizar a população de doentes internados na UCI, tendo sido feita a avaliação das concentrações séricas de micronutrientes, relacionadas as concentrações séricas destes nutrientes com outros parâmetros laboratoriais, com a gravidade clínica, evolução e prognóstico na UCI e hospitalar.

Compreendendo as eventuais deficiências nutricionais da população de doentes críticos do HBA, e as suas consequências, será possível preveni-las ou minimizá-las, caso seja evidente o seu benefício.

Objetivos

Avaliar a concentração sérica do selênio, zinco e cobre em doentes internados na UCI do SMI do HBA.

- Relacionar as concentrações séricas destes oligoelementos com outros valores analíticos;
- Relacionar as concentrações séricas destes oligoelementos com a gravidade e a evolução clínica dos doentes: tempo de internamento, tempo de ventilação, necessidade de suporte aminérgico, necessidade de substituição da função renal e existência de complicações infecciosas;
- Avaliar a possível relação entre as concentrações séricas do zinco, selênio e cobre, os indicadores de falências orgânicas e os marcadores de fase aguda;
- Estabelecer a eventual relação entre as concentrações destes oligoelementos e o prognóstico na UCI e hospitalar;
- Avaliar a evolução da concentração sérica dos oligoelementos no internamento na UCI e relacionar a sua variação com o estado nutricional dos doentes (IMC) e com o início de dieta.

Material e Métodos

Material ou população de estudo

Foram incluídos no estudo todos os doentes internados na UCI do SMI do HBA, de forma consecutiva no período de tempo estipulado de 4 meses, em que foi efetuada a avaliação analítica proposta nas primeiras 24h de internamento e obtido o consentimento informado. Foram excluídos todos os doentes internados menores de 18 anos, as grávidas e os doentes com períodos de internamento estimados inferiores a 48 horas.

Métodos

Este estudo, no âmbito do Mestrado em Nutrição Clínica da Faculdade de Medicina de Lisboa e do ESTeSL, foi aprovado pela comissão de Ética da Faculdade de Medicina de Lisboa e pela Comissão de Ética do Hospital Beatriz Ângelo. O estudo decorreu na UCI do SMI do HBA, existindo 10 camas de cuidados intensivos polivalentes.

Foi realizado um estudo prospetivo, em que foram incluídos 200 doentes, tendo sido obtido o consentimento informado dos mesmos, ou dos seus representantes legais. A colheita de sangue foi efetuada nas primeiras 24h de internamento do doente na UCI, juntamente com as análises de rotina, tendo sido avaliados os seguintes parâmetros analíticos: hemograma completo com plaquetas, INR, doseamento das proteínas totais, albumina, pré-albumina, transferrina, colesterol total, triglicéridos, ferro, bilirrubina total, creatinina, ionograma, selénio, zinco e cobre. Foram também avaliados hemograma, creatinina, selénio, zinco e cobre ao terceiro dia de internamento, para além de outras análises consideradas necessárias pelo médico assistente do doente.

Foi feita a caracterização da amostra (doentes médicos ou cirúrgicos, com quadro séptico ou outros diagnósticos) em termos de gravidade clínica, correlacionando-a com os níveis séricos dos micronutrientes avaliados na admissão e ao terceiro dia de internamento, quando possível.

Estes dados foram analisados estatisticamente, procurando relacionar os parâmetros avaliados com indicadores de prognóstico, correlacionando-os com a gravidade da doença avaliada nas primeiras 24h de internamento no Serviço (índices de gravidade: SAPS II e APACHE II) e com as falências orgânicas, avaliadas em função do score “Sequential Organ Failure Assessment” que permite caracterizar a evolução das falências de órgãos ao longo do tempo de internamento em UCI. Consideraram-se as falências de órgão com critério de gravidade em função do valor de SOFA $\geq 2^{49}$ para qualquer dos órgãos avaliados. Deste modo considerou-se falência hemodinâmica: necessidade de suporte aminérgico; falência respiratória: necessidade de suporte por ventilação mecânica invasiva ou não invasiva; falência renal: creatinina $>2\text{mg/dL}$, e/ou eventual necessidade

de técnica de substituição de função renal; falência hematológica: alteração da coagulação⁵⁶, com plaquetas $<100\ 000/\text{mm}^3$; falência hepática: bilirrubina total $>2\text{mg/dL}$. De acordo com as indicações de referência para eventual internamento em UCI, considerou-se critério de gravidade de falência hepática também a presença de INR ≥ 2 ⁵¹.

Foram asseguradas todas as condições de realização do projeto, não havendo custos associados, para além dos custos inerentes às análises laboratoriais efetuadas, suportadas pelo hospital. O tempo dedicado ao projeto foi parcial, pós-laboral.

Métodos analíticos

O zinco, cobre e selénio plasmáticos foram avaliados pelo método de Espectroscopia de absorção atômica. A Espectroscopia de absorção atômica permite determinar a quantidade de determinados oligoelementos, recorrendo à absorção de radiação pelos átomos no seu estado gasoso. É um método muito sensível, sendo adequado para a análise de amostras normais e também de amostras com elementos em quantidades vestigiais.

O método utilizado para o doseamento da pré-albumina foi a Nefelometria.

A PCR foi avaliada por método de imunoturbidimetria; a Albumina foi avaliada por método de Colorimetria; o ferro foi avaliado pelo método de Complexometria. O equipamento utilizado em todos estes doseamentos foi: COBAS c501- Roche.

O doseamento da transferrina foi feito por turbidimetria e da ferritina pelo método de quimioluminescência (CLIA). O equipamento utilizado em ambos os doseamentos foi: ADVIA 1800.

Análise estatística

Os dados foram analisados no software estatístico SPSS, para Windows, versão 24.0 e os resultados considerados significativos ao nível de significância de 5%.

Tendo em vista a caracterização da amostra, utilizou-se a análise de frequências (n, %) para os dados qualitativos e o cálculo do número mínimo, máximo, médio e desvio padrão para os dados quantitativos.

Para testar a normalidade dos dados, utilizou-se o teste Shapiro-Wilk ($n \leq 50$) ou Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$).

Na comparação dos níveis de selênio, zinco e cobre entre dois grupos independentes, utilizou-se o teste de Mann-Whitney, uma vez que o pressuposto de normalidade não se verificou ($p < 0,05$).

Para comparar os níveis de selênio, zinco e cobre entre $K > 2$ grupos independentes, utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, uma vez que o pressuposto de normalidade não se verificou ($p < 0,05$).

Na comparação dos diferentes grupos relativamente ao número de falências orgânicas utilizou-se a Análise de Variância Simples (One-Way Anova) com o teste de comparações múltiplas - teste de Scheffé (com p significativo $< 0,1$ por se tratar de grupos pequenos), uma vez que há homogeneidade de variâncias.

Para comparar os níveis de selênio, zinco e cobre entre o primeiro e o terceiro dias de internamento, utilizou-se o teste de Wilcoxon, dado que o pressuposto de normalidade não se verificou ($p < 0,05$).

Tendo em vista o estudo da relação dos níveis de selênio, zinco e cobre com o tempo de internamento e o índice de massa corporal (IMC), utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman, uma vez que o pressuposto de normalidade não se verificou ($p < 0,05$).

Para correlacionar os marcadores de fase aguda e os níveis séricos dos oligoelementos utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman, uma vez que o pressuposto de normalidade não se verificou ($p < 0,05$).

Para relacionar a variação dos níveis séricos dos oligoelementos do 1º para o 3º dias de internamento com a mortalidade e com a presença ou ausência de falências orgânicas, usou-se o teste de Mann-Whitney, uma vez que o pressuposto de normalidade não se verificou ($p < 0,05$).

Para relacionar a variação dos níveis séricos dos oligoelementos do 1º para o 3º dias de internamento com o número de falências orgânicas utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis, uma vez que o pressuposto de normalidade não se verificou ($p < 0,05$).

Da amostra inicial em estudo ($n = 200$) foram pontualmente excluídos doentes, em função dos parâmetros avaliados, por não apresentarem a informação pretendida relativamente a determinado parâmetro de avaliação, sendo nestas situações $n < 200$.

Resultados

Caraterização da amostra

Participaram no estudo 200 doentes (Tabela 1), 118 (59%) do género masculino e 82 (41%) do género feminino, com idades compreendidas entre os 22 e os 90 anos (média de 65,8 anos) (Figura 1).

Tabela 1 – Caracterização da amostra

| N = 200 | |
|--|-----------------------|
| Idade | 66±15 (22-90) |
| M/F | 118/ 82 |
| Proveniência (1) | |
| Serviço de urgência | 87/44% |
| Bloco operatório | 45/20% |
| Enfermaria médica | 34/17% |
| Outros | 34/17% |
| Nº de dias de internamento | 6±5 (1-34) |
| Destino | |
| Alta | 120/ 60% |
| Transferido/ internado | 20/ 10% |
| Falecido na UCI | 37/ 19% |
| Falecido no hospital (total) | 60/ 30% |
| Motivo de admissão | |
| Choque séptico | 56/ 28% |
| Outros choques | 25/ 12,5% |
| Neoplasia | 30/ 15% |
| Pneumonia | 20/ 10% |
| Outras infeções | 12/6% |
| Insuficiência cardíaca descompensada | 12/6% |
| Intoxicações e alterações metabólicas | 9/ 4,5% |
| DPOC agudizada | 5/ 2,5% |
| Outros | 31/ 15,5% |
| Diagnóstico final (2) | |
| Pneumonia | 50/ 25% |
| Neoplasia | 32/ 16% |
| Insuficiência cardíaca descompensada | 16/ 8% |
| Peritonite (perfuração/ isquémia intesti | 16/ 8% |
| Outros | 86/ 43% |
| Estado nutricional | |
| Magreza extrema (IMC<18,5) | 6/ 3% |
| Normal (IMC 18,5-24,9) | 87/ 44% |
| Excesso de peso (IMC 25-29,9) | 69/ 35% |
| Obesidade (IMC 30-39,9) | 36/ 18% |
| Obesidade mórbida (IMC≥40) | 2/ 1% |
| Índices de gravidade | |
| APACHE II | 19,5±10,4 (2,0-48,0) |
| Risco mortalidade APACHE | 36,2±27,6 (3,0-93,3) |
| SAPS II | 42,9±21,1 (5,0-101,0) |
| Risco mortalidade SAPS | 36,7±31,2 (0,4-98,7) |
| Falências orgânicas | |
| Ventilação mecânica invasiva | 148/ 74% |
| Suporte aminérgico | 134/ 67% |
| Falência renal | 73/ 35,5% |

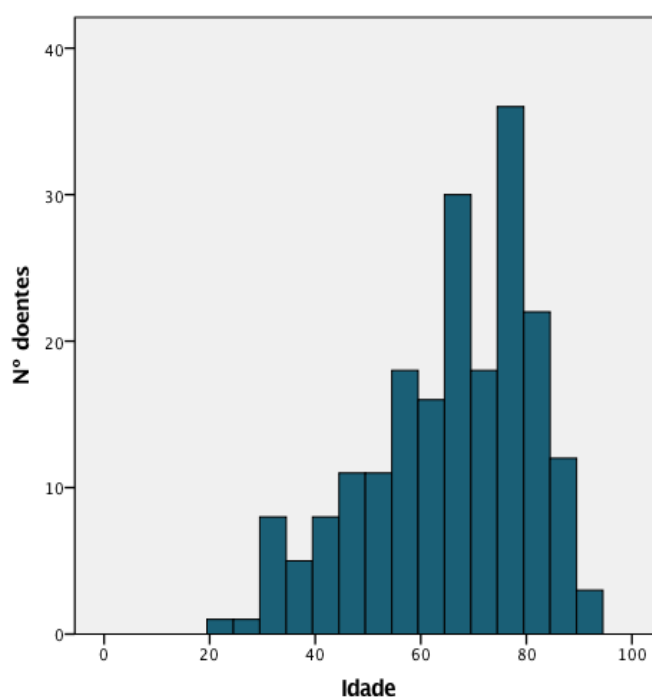


Fig. 1 – Distribuição por idades (Média 65,84 ± 15 anos)

- (1) Ver descrição pormenorizada em Tabela 1 do Anexo 1
 (2) Ver descrição pormenorizada em Tabela 2 do Anexo 1

Como se pode ver na tabela 1, os doentes eram maioritariamente provenientes do Serviço de urgência e do Bloco operatório, sendo 74% doentes médicos e 26% cirúrgicos, tendo as neoplasias um peso importante neste último grupo de doentes.

O choque séptico foi o principal motivo de admissão na Unidade, contribuindo todos os tipos de choque para 40,5% das admissões. O diagnóstico final predominante foi de pneumonia, sendo a neoplasia e a insuficiência cardíaca descompensada também bastante frequentes.

O tempo médio de internamento foi de 6 ± 5 dias, 60% dos doentes tiveram alta hospitalar e 30% faleceram, sendo que 18,5% faleceram na UCI e os restantes 11,5% na enfermaria. Dos restantes 10%, 8,5% (17 doentes) foram transferidos para outro hospital e 1,5% permaneciam ainda internados.

Em termos nutricionais, só 3% ($n = 6$) apresentavam desnutrição na admissão, com IMC $< 18,5 \text{ Kg/m}^2$. Dos restantes, cerca de metade tinham excesso de peso ou eram obesos.

Praticamente todos os doentes apresentavam uma ou mais comorbilidades associadas, nomeadamente hipertensão arterial (cerca de 74% dos doentes), dislipidemia, diabetes, entre outras (Figura 2).

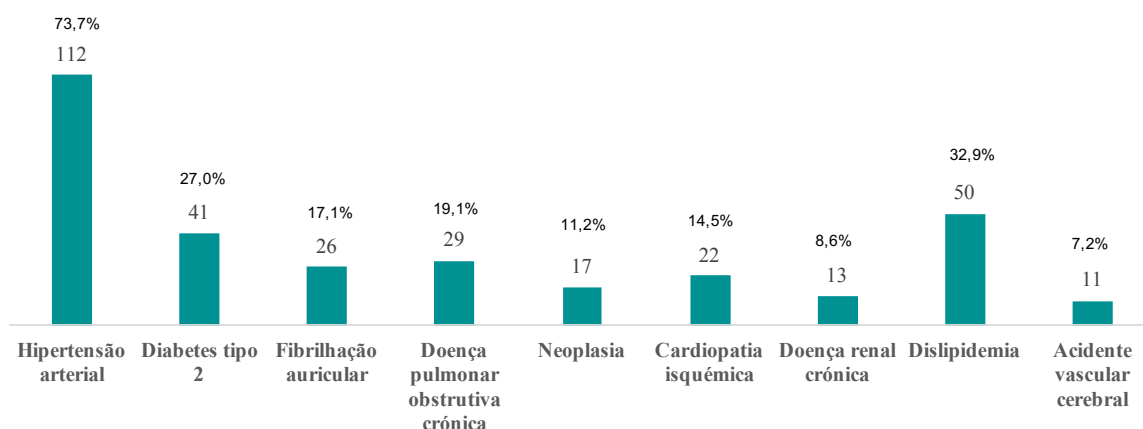


Fig. 2 - Patologias associadas (antecedentes patológicos)

Em relação aos índices de gravidade, os doentes apresentaram um SAPS II médio de $42,96 \pm 21,05$ e um APACHE II médio de $19,46 \pm 10,4$, o que lhes conferiu uma probabilidade de mortalidade intra-hospitalar de 36,68% e 36,19%, respetivamente.

No que se refere à gravidade da doença, 69,5% dos doentes internados apresentavam 2 ou mais falências de órgão, 19,5% apresentavam uma falência orgânica e 11% não apresentavam falências de órgão. Estes últimos correspondiam a doentes internados na UCI em contexto de pós-operatórios que se previam complicados. As principais falências orgânicas foram a respiratória, com 74% dos doentes ventilados mecanicamente; a hemodinâmica, com 67% dos doentes dependentes de suporte aminérgico e a renal, em

36,5% dos doentes. Constatou-se que apenas 16,5% (n = 33) dos doentes internados necessitaram de TSFR.

Os resultados mais relevantes das análises de sangue efetuadas aos doentes na admissão e ao terceiro dia encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 – Resultados laboratoriais das análises de sangue efetuadas na admissão e ao terceiro dia

| | 1º Dia | 3º Dia |
|---|------------------------------|-------------------------|
| Valores Laboratoriais | Média±dp (mín-máx) | Média±dp (mín-máx) |
| Hb (12-16g/dL) | 11,1±2,2 (5-16,8) | 8,3±4,1 (5,8-15,2) |
| Leuc (4-10x10 ⁹ /mm ³) | 13790±12015 (360-110500) | 10541±9723 (1170-85860) |
| Pla (150-400/mm ³) | 230110±121075 (15000-743000) | |
| INR | 1,43±1,0 (0,9-12,6) | 1,32±0,77 (0,84-8,84) |
| Ureia (17-49mg/dL) | 81,26±65,4 (11-387) | |
| Creat (0,5-0,9mg/dL) | 1,9±1,7 (0,3-13,9) | 1,6±1,4 (0,2-9,7) |
| ProtTot (6,4-8,3g/dL) | 5,34±0,9 (3,2-7,8) | |
| BiIT (<1,2mg/dL) | 1,254±2,6 (0,2-19,2) | 1,5±5,5 (0,2-59) |
| Ferro (33-193µg/dL) | 38,6±38,1 (1-260) | |
| ColestT (<200mg/dL) | 117,8±46,8 (13-328) | |
| TG (<150mg/dL) | 145,05±113,6 (41-1029) | |
| Alb (3,5-5,2mg/dL) | 3,004±1,5 (0,9-17,4) | |
| Pré-Alb (20-40mg/dL) | 12,152±8,3 (1,7-52,4) | |
| Ferritina (10-120mg/dL) | 1317,574±3466,8 (6-40374) | |
| Transferrina (202-364mg/dL) | 155,725±65,8 (51-393) | |
| PCR (<0,5mg/dL) | 15,643±14,8 (0,1-68,4) | |
| Zinco (60-120µg/dL) | 50,273±22,1 (25-212) | 53,6±20,8 (25-189) |
| Selénio (50-150µg/L) | 67,812±23,2 (25,7-156) | 64,9±20,1 (1,5-124,5) |
| Cobre (75-145µg/dL) | 106,075±32,1 (35-221) | 107±29,1 (41-196) |

Foi feita a análise comparativa entre os níveis séricos médios dos oligoelementos ao primeiro e terceiro dias de internamento. A concentração média de zinco no primeiro dia foi significativamente inferior à do terceiro dia ($p = 0,011$). Em relação ao selénio e cobre, as diferenças nos níveis médios do primeiro para o terceiro dia não apresentaram significado estatístico.

Relativamente à concentração média dos diferentes oligoelementos nos doentes médicos e cirúrgicos (tabela 3), verificou-se uma diferença significativa ($p < 0,001$) nos níveis

séricos de cobre, sendo que os primeiros, doentes médicos apresentavam concentrações médias de cobre significativamente mais elevadas (111,5 µg/dL) do que os cirúrgicos (88,8 µg/dL).

Tabela 3 - Concentrações médias dos oligoelementos na admissão em relação ao tipo de doentes

| | Tipo de doentes | | |
|---------|-----------------|------------|--------|
| | Médicos | Cirúrgicos | Sig. |
| Zinco | 51,1 | 46,1 | 0,28 |
| Selénio | 63,5 | 70 | 0,798 |
| Cobre | 111,5 | 88,8 | <0,001 |

Na tabela 4 encontram-se representadas as variações dos valores dos oligoelementos avaliados no momento da admissão e ao terceiro dia, de acordo com os níveis estipulados como normais, tendo em conta os valores de referência. Embora seja discutível quais os valores normais nos doentes críticos, considerando os valores de referência, constatou-se que o zinco era o oligoelemento que se apresentava mais frequentemente depletado na admissão e que essa diminuição se mantinha ao terceiro dia. O selénio também se encontrava baixo em relação aos valores de referência em cerca de 20% dos doentes, enquanto que o cobre era o único micronutriente elevado na admissão, em 8% dos doentes.

Tabela 4- Variação da percentagem de doentes em função dos níveis séricos dos oligoelementos da admissão para o terceiro dia

| | Zinco | | | Selénio | | | Cobre | | |
|--------------|---------------|------------|---------------|---------------|------------|---------------|---------------|------------|---------------|
| | Diminuído (%) | Normal (%) | Aumentado (%) | Diminuído (%) | Normal (%) | Aumentado (%) | Diminuído (%) | Normal (%) | Aumentado (%) |
| Admissão | 73,7 | 25,8 | 0,5 | 20,3 | 78,2 | 1,5 | 14,4 | 77,5 | 8,0 |
| Terceiro dia | 72,0 | 27,1 | 0,8 | 19,7 | 80,3 | 0,0 | 12,6 | 87,4 | 0,0 |

Analisámos a correlação entre os níveis séricos de zinco, selénio e cobre na admissão e o tempo de internamento, o IMC e a mortalidade. Dos três oligoelementos em estudo, apenas o cobre mostrou ter correlação com o índice de massa corporal (IMC) de forma positiva, embora fraca ($r = 0,219$, $p = 0,003$), sendo que quanto maior o IMC, maior a concentração de cobre. Não se verificaram relações entre os níveis séricos destes oligoelementos e o tempo de internamento, a mortalidade na UCI ou a mortalidade hospitalar (p 's > 0,05).

Falências orgânicas

Estudámos a possível relação entre os níveis séricos dos diferentes oligoelementos e a prevalência de falências orgânicas (Figura 3). Verificou-se a existência de relação significativa entre a presença de falências de órgão e os níveis séricos de zinco ($p = 0,004$), sendo que a concentração de zinco diminuiu de forma significativa dos indivíduos com uma para os indivíduos com múltiplas falências orgânicas ($p = 0,098$). Também se verificou uma relação significativa entre a existência de falências de órgãos e os níveis de selénio ($p = 0,005$), verificando-se uma diminuição significativa dos níveis de selénio nos indivíduos sem falências orgânicas relativamente aos indivíduos com múltiplas falências ($p = 0,067$).

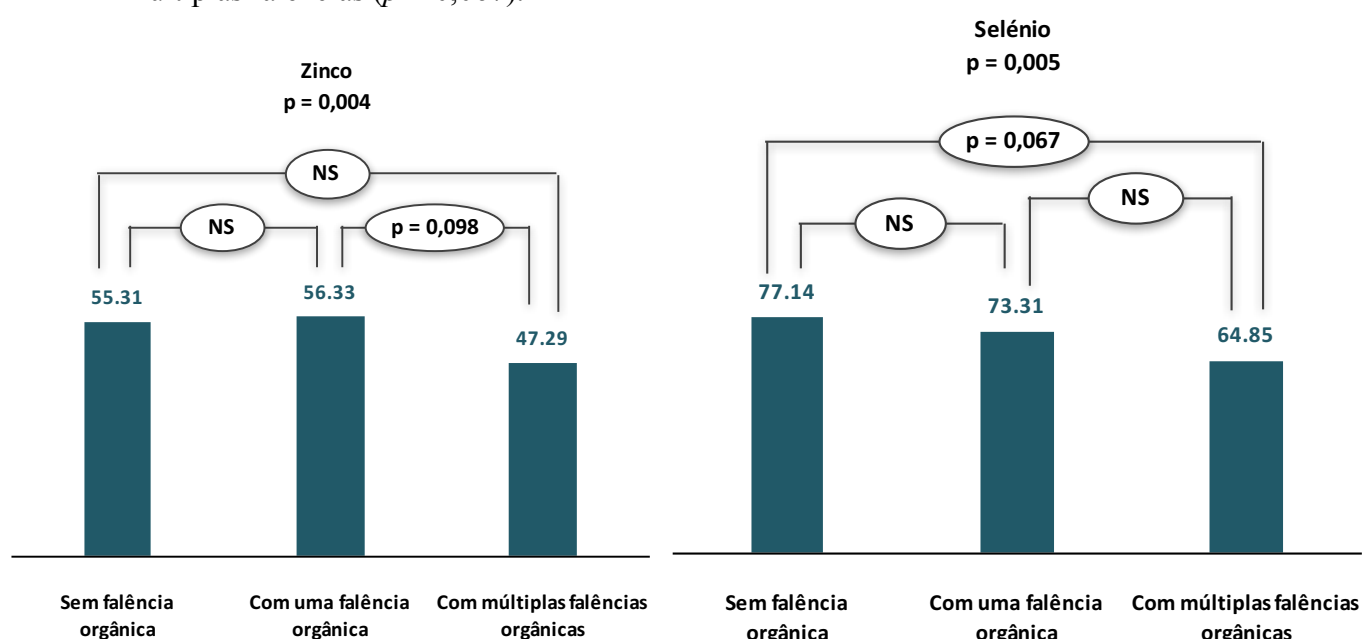


Figura 3 - Variação das concentrações médias de zinco e das concentrações médias de selénio com o número de falências orgânicas

Consultar Quadro 1 e Quadro 2 com dados estatísticos em Anexo 2.

Não observámos diferenças significativas em relação aos níveis séricos de cobre.

1. Falência respiratória

Na figura 4 estão representados os valores médios dos três oligoelementos de acordo com a necessidade, ou não, de ventilação mecânica. Constatou-se que os doentes ventilados apresentavam níveis séricos médios dos três oligoelementos na admissão mais baixos,

embora com significado estatístico apenas para o zinco e para o cobre ($p = 0,05$ e $p = 0,047$, respectivamente).

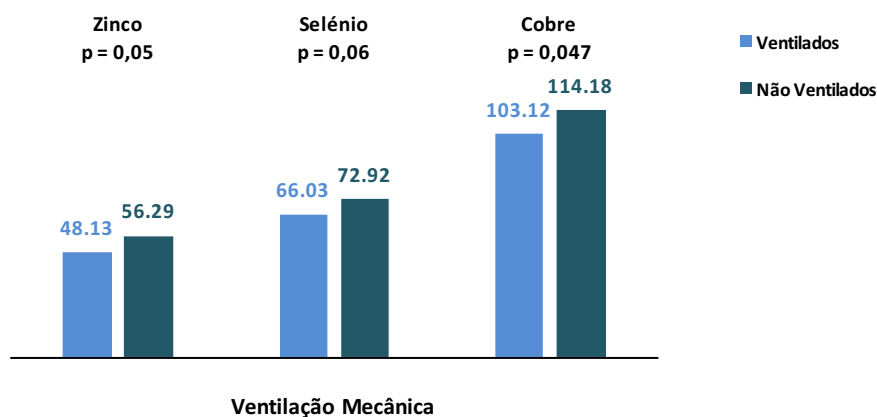


Fig. 4 – Concentração média dos níveis dos oligoelementos, em função da presença ou ausência de suporte ventilatório

Consultar Quadro 3 e Quadro 4 (a.b.c.) com dados estatísticos em Anexo 2.

Foi efetuada a correlação de Spearman para avaliar a possível relação entre o número de dias de ventilação e os níveis séricos dos três oligoelementos na admissão. Verificou-se uma relação negativa significativa, embora fraca, entre os níveis de zinco e selênio na admissão e o tempo de ventilação mecânica, ($r(\text{Zn}) = -0,175$, $p = 0,014$ e $r(\text{Se}) = -0,149$, $p = 0,037$), e uma relação negativa, embora sem significado estatístico entre os níveis de cobre e o número de dias de ventilação ($r(\text{Cu}) = -0,137$, $p = 0,062$).

2. Falência hemodinâmica

Em relação ao suporte vasopressor, constatou-se que os doentes com necessidade de suporte aminérgico apresentaram concentrações médias de zinco, selênio e cobre menores do que os doentes sem necessidade de amins, sendo esta diferença significativa para o zinco ($p < 0,001$) e para o selênio ($p = 0,002$).

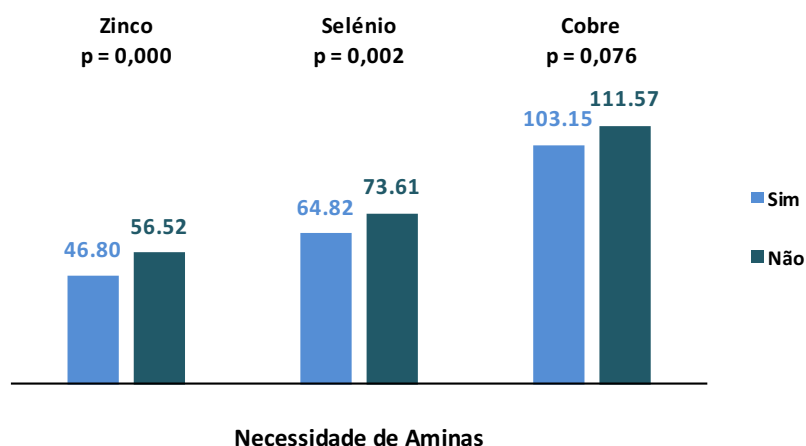


Fig. 5 – Concentração média dos níveis dos oligoelementos, em função da presença ou ausência de suporte aminérgico

Consultar Quadro 5 e Quadro 6 (a.b.c.) com dados estatísticos em Anexo 2.

3. Falência renal

Os níveis séricos de selênio encontravam-se mais baixos nos doentes com falência renal, com significância estatística ($p = 0,002$). Não se observaram diferenças significativas em relação aos níveis de zinco e cobre.

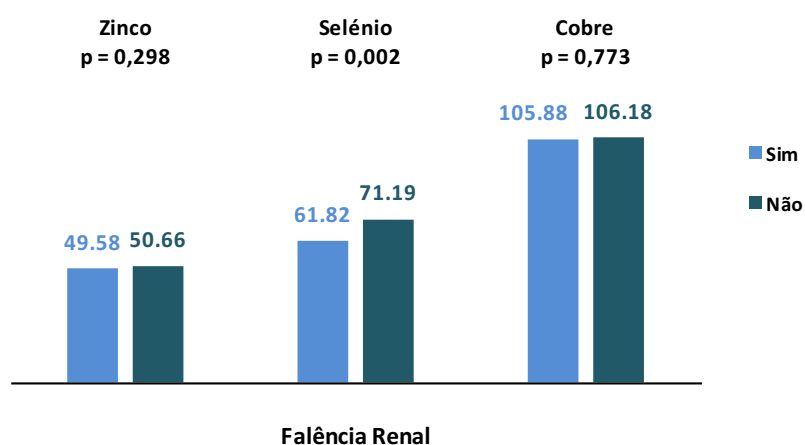


Fig. 6 – Concentração média dos níveis dos oligoelementos, em função da presença ou ausência de falência renal

Consultar Quadro 7 e Quadro 8 (a.b.c.) com dados estatísticos em Anexo 2.

Apesar de os doentes com falência renal apresentarem níveis significativamente mais baixos de selénio, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de oligoelementos nos grupos de doentes com e sem necessidade de TSFR.

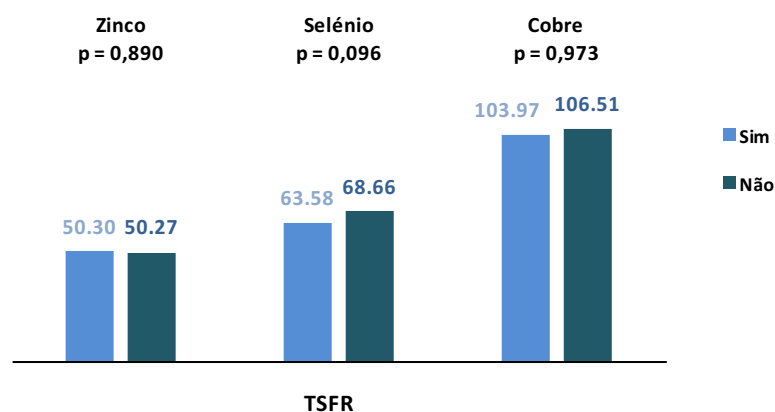


Figura 7– Concentrações médias dos oligoelementos nos doentes submetidos ou não a TSFR

Consultar Quadro 9 e Quadro 10 (a.b.c.) com dados estatísticos em Anexo 2.

4. Falência hepática

Em termos de função hepática, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis de oligoelementos nos grupos de doentes com e sem falência hepática (p 's > 0,05).

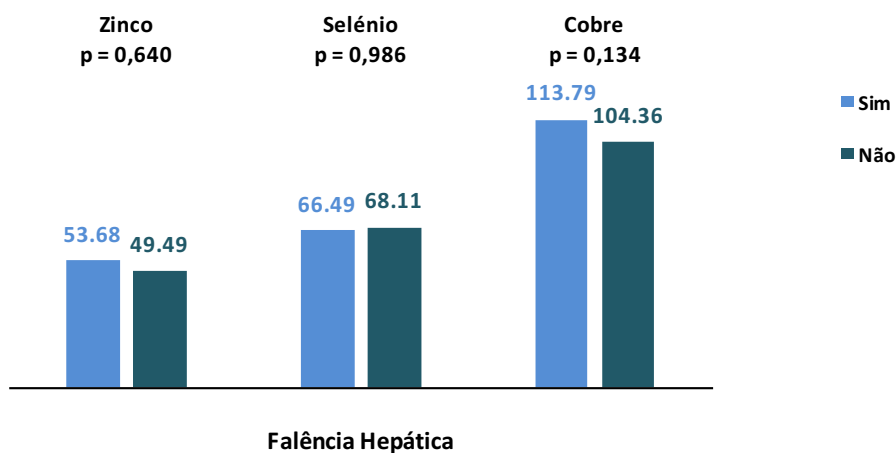


Fig. 8 – Concentração média dos níveis dos oligoelementos, em função da presença ou ausência de falência hepática

Consultar Quadro 11 e Quadro 12 (a.b.c.) com dados estatísticos em Anexo 2.

5. Falência hematológica

Verificou-se que nos doentes com trombocitopenia mais grave, (plaquetas $< 100\,000/\text{mm}^3$), os níveis séricos dos oligoelementos se encontravam mais baixos, sendo a diminuição do selênio estatisticamente significativa ($p = 0,028$).

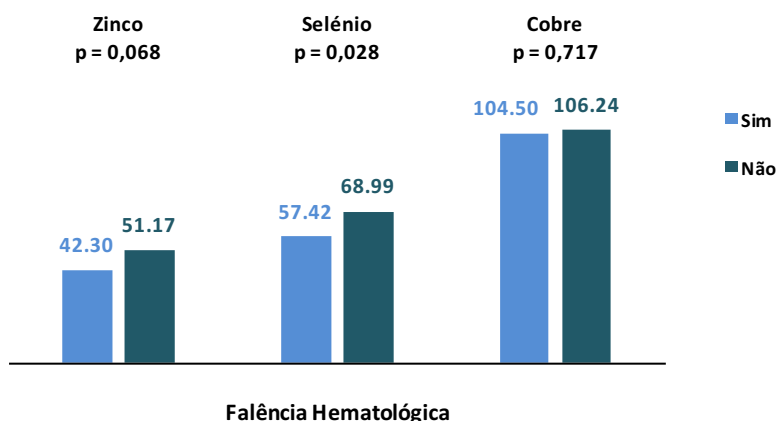


Fig. 9 – Concentração média dos níveis dos oligoelementos, em função da presença ou ausência de falência hematológica

Consultar Quadro 13 e Quadro 14 (a.b.c.) com dados estatísticos em Anexo 2.

Marcadores de fase aguda

Os marcadores de fase aguda avaliados foram a ferritina, a transferrina e a proteína C reativa (PCR) - marcadores de fase aguda positivos, que aumentam nos processos inflamatórios e a pré-albumina e a albumina, marcadores de fase aguda negativos, que diminuem nos processos inflamatórios.

A tabela 5 apresenta os dados da correlação entre os níveis séricos dos três oligoelementos e os marcadores de fase aguda. Verificou-se uma relação positiva significativa entre os níveis séricos de zinco e de albumina ($p = 0,001$) e uma relação negativa significativa entre o zinco e a PCR ($p < 0,001$), ainda que fracas.

Em relação ao selênio verificou-se uma correlação positiva significativa entre os níveis séricos de selênio e de albumina ($p < 0,001$), pré-albumina ($p < 0,001$) e transferrina ($p < 0,001$) e uma correlação negativa também significativa com a ferritina ($p = 0,011$) e

a PCR ($p < 0,001$). As correlações com a albumina, pré-albumina, transferrina e PCR são moderadamente fortes.

Quanto ao cobre, verificou-se uma correlação positiva significativa com a albumina ($p = 0,019$) e com a transferrina ($p = 0,011$), ainda que fraca em ambas as situações.

Tabela 5 - Influência dos marcadores de fase aguda sobre os níveis de zinco, selênio e cobre

| | | Albumina | Pré-albumina | Transferrina | Ferritina | PCR |
|---------|---|----------|--------------|--------------|-----------|--------|
| Zinco | r | 0.230 | 0.116 | 0.135 | 0.012 | -0,251 |
| | p | 0.001 | 0.105 | 0.058 | 0.874 | 0.000 |
| Selênio | r | 0.454 | 0.432 | 0.357 | -0,183 | -0,473 |
| | p | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.011 | 0.000 |
| Cobre | r | 0.171 | -0.107 | 0.186 | 0.023 | -0.040 |
| | p | 0.019 | 0.144 | 0.011 | 0.755 | 0.588 |

Complicações infecciosas

Fez-se a análise da possível associação entre os níveis séricos dos oligoelementos e a presença de complicações infecciosas. Constatou-se a existência de associação estatisticamente significativa entre os níveis séricos do cobre no momento da admissão e a presença de complicações infecciosas. Os doentes que posteriormente desenvolveram complicações infecciosas apresentavam, na admissão, níveis séricos de cobre mais altos (de 122,32 $\mu\text{g/dL}$ nos doentes com complicações e de 103,91 $\mu\text{g/dL}$ nos doentes sem complicações, $p = 0,007$).

Não se observou relação significativa entre os níveis séricos de zinco e selênio e a existência de complicações infecciosas no decurso da doença.

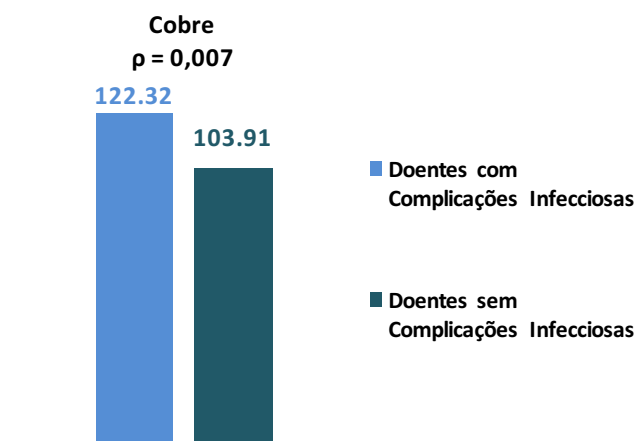


Fig. 10 - Relação entre as complicações infecciosas e os níveis de cobre na admissão

Consultar Quadro 15 e Quadro 16 (a.) com dados estatísticos em Anexo 3.

Variação dos níveis séricos dos oligoelementos da admissão para o terceiro dia de internamento e sua relação com o início da dieta na UCI

Observámos que 21 dos 200 doentes internados não iniciaram dieta durante a permanência na UCI. Destes 21 doentes, 3 faleceram na UCI, sendo que 16 faleceram no internamento, após alta da UCI. 2 doentes foram transferidos para outro hospital, desconhecendo-se a evolução posterior. Possivelmente estes doentes não iniciaram precocemente dieta por instabilidade hemodinâmica em agravamento ou por situação clínica grave que impediu patência da via entérica precoce.

Na tabela 6 estão representados os níveis séricos médios dos oligoelementos na admissão e ao 3º dia de internamento, nos doentes com início de dieta nas primeiras 24-48h ou sem início de dieta neste período.

No grupo de doentes com início de dieta nas primeiras 24-48h após a admissão constatou-se um aumento significativo dos níveis médios de zinco do 1º para o 3º dia, ($p < 0,001$), não significativo nos doentes sem dieta.

Apesar de não ter significado estatístico, verificou-se uma descida importante dos níveis médios de selénio do primeiro para o terceiro dia, nos doentes sem dieta nas primeiras 48h, descida essa que também se verificou, nos doentes com dieta nas primeiras 48h, embora menos acentuada. Já o comportamento do cobre foi diferente, constatando-se, nos doentes sem início de dieta, uma diminuição dos níveis médios do primeiro para o terceiro dia, embora não significativo e uma subida nos doentes com início de dieta nas primeiras 48h, assumindo já uma expressão estatisticamente relevante ($p = 0,057$).

Tabela 6 – Relação entre os níveis séricos médios dos oligoelementos (média \pm desvio padrão) na admissão e ao terceiro dia e a presença/ausência de dieta durante a permanência na UCI

| | Zinco | | Selênio | | Cobre | |
|-----------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | 1º | 3º | 1º | 3º | 1º | 3º |
| Sem dieta nas primeiras 48h | 53,69 ($\pm 20,61$) | 56,42 ($\pm 33,10$) | 63,07 ($\pm 25,82$) | 56,77 ($\pm 15,76$) | 103,80 ($\pm 29,68$) | 93,77 ($\pm 19,36$) |
| <i>P</i> dif. oligoelem 3º-1º dia | 0,505 | | 0,214 | | 0,724 | |
| Com dieta nas primeiras 48h | 48,91 ($\pm 22,47$) | 52,82 ($\pm 16,48$) | 69,73 ($\pm 21,95$) | 66,91 ($\pm 20,65$) | 106,82 ($\pm 32,95$) | 109,12 ($\pm 29,91$) |
| <i>P</i> dif. oligoelem 3º-1º dia | 0,000 | | 0,102 | | 0,057 | |

Foi avaliada a possível relação entre a variação dos níveis séricos do zinco, selênio e cobre do primeiro para o terceiro dia e os índices de gravidade (SAPS II e APACHE II), não se verificando correlação entre eles ($p > 0,05$).

Foi avaliada a associação entre a variação dos níveis dos oligoelementos da admissão para o terceiro dia e a mortalidade na UCI e hospitalar. Não se verificou relação significativa entre a variação dos níveis de cobre, zinco e selênio e a mortalidade hospitalar ou na UCI ($p > 0,05$).

Foi também analisada a possível relação entre a variação dos níveis dos oligoelementos da admissão para o terceiro dia e a existência de falências orgânicas, não se registrando qualquer associação entre a diferença dos níveis séricos dos oligoelementos do primeiro para o terceiro dia de UCI e a prevalência de falências orgânicas. Não foi encontrada qualquer associação entre a variação dos níveis dos oligoelementos da admissão para o terceiro dia e o número de falências de órgãos ($p > 0,05$).

Discussão

No presente estudo avaliámos os níveis de três oligoelementos essenciais, zinco, selénio e cobre, na população de doentes internados na UCI (200 doentes) e procurámos relacioná-los com a evolução e prognóstico dos doentes.

O grupo de doentes estudado apresentava na altura da admissão, um IMC que era normal ou elevado em 97%. Em termos analíticos, com exceção da hemoglobina (Hb) que era ligeiramente baixa, apresentavam proteínas totais, ferro, colesterol e triglicéridos próximos do limite inferior da normalidade ou normais.

Estes doentes eram maioritariamente graves, com uma probabilidade de mortalidade intra-hospitalar estimada de cerca de 37%, sendo que 69% (138 doentes) apresentavam duas ou mais falências de órgão.

Os principais motivos de internamento foram choque associado a doenças do foro respiratório e circulatório, tendo as neoplasias pela sua vertente cirúrgica, um peso importante, também.

Os níveis séricos de zinco, selénio e cobre considerados normais nos doentes críticos não são conhecidos⁵⁸. Relativamente aos valores considerados de referência, dos 200 doentes incluídos no presente estudo constatou-se que 74% apresentavam níveis séricos de zinco baixos na admissão e 72% ainda mantinham níveis baixos ao terceiro dia de internamento. Na admissão o selénio encontrava-se baixo em 20% dos doentes e o cobre em 14%. Os níveis de cobre estavam dentro dos valores de referência na maior parte dos doentes, encontrando-se inclusive aumentados em 8% deles, o que está de acordo com o descrito na literatura, que refere que o cobre está aumentado em situações de inflamação sistémica grave^{43,50, 59}.

Nas situações inflamatórias agudas ou crónicas, sépticas ou não sépticas, os níveis séricos de cobre aumentam paralelamente aos de ceruloplasmina. As variações dos níveis de cobre sérico livre são insignificantes. De tal modo que a avaliação do cobre total em circulação é um bom indicador dos níveis de ceruloplasmina. Os níveis séricos de cobre aumentados, associados ao aumento da ceruloplasmina não influenciam os níveis hepáticos de cobre.⁶⁰

Vários autores referem que nos doentes críticos, quanto maior a gravidade da doença, menores os níveis séricos de alguns oligoelementos^{37,53,54}, nomeadamente de selénio^{31,61} e zinco¹⁷. Na nossa amostra foi evidente esta relação: os doentes com mais falências orgânicas, e deste modo, mais graves, apresentaram níveis séricos médios de zinco e selénio significativamente mais baixos.

Estão descritas reduções dos níveis séricos de zinco na admissão dos doentes críticos de 89% por Cander e Colaboradores⁶² e de 95,8% por Linko e Colaboradores⁶³. Nas cirurgias maior a redução dos níveis séricos do zinco pode chegar a 50% em 6 horas⁴⁴.

Cerca de 90% do zinco encontra-se em circulação ligado à albumina, assim a concentração de zinco diminui quando a concentração de albumina diminui, o que ocorre nos processos inflamatórios, uma vez que a albumina é uma proteína de fase aguda negativa⁴⁴.

Por outro lado, estes níveis mais baixos de zinco podem estar relacionados com aumento de perdas e redistribuição^{64, 65}. O zinco em circulação ligado à albumina, sai do plasma se houver aumento da permeabilidade vascular como ocorre nos doentes críticos sépticos⁶⁴. Por outro lado, pode ser sequestrado pelo fígado e baço para estimular a síntese de proteínas de fase aguda e células imunitárias^{62, 65}. Nos casos de inflamação/ infecções graves há aumento das perdas de zinco pela urina, apesar dos níveis baixos⁶².

O zinco é cofator de mais de 300 enzimas, tendo um papel importante na síntese de DNA e proteínas, na proliferação celular e na manutenção da integridade da membrana celular^{62, 65, 79}.

Não há sistema de armazenamento para o zinco no organismo, sendo os níveis séricos mantidos à custa da regulação estreita entre a adequada ingestão e a excreção urinária^{78, 79}.

Também a homeostasia do selénio está alterada na SIRS^{66, 67}. O selénio e as selenoproteínas redistribuem-se pelos tecidos envolvidos na síntese proteica e resposta imune, havendo também perdas de selenoproteínas séricas para o interstício⁶⁶. Nestes casos ocorre ainda disfunção endotelial com perdas de selenoproteínas para o endotélio⁶⁸ e aumento das perdas urinárias, apesar da concentração sérica diminuída⁶⁷. Na nossa amostra, assistimos também à descida dos níveis séricos do selénio do primeiro para o terceiro dia, mais acentuada nos doentes que não iniciaram dieta. Embora esta descida não tenha significado estatístico, pode dever-se aos mecanismos descritos.

Não se conseguiu estabelecer na nossa amostra nenhuma relação entre os níveis séricos dos oligoelementos na admissão e o tempo de internamento, a mortalidade na UCI ou a mortalidade hospitalar. Para Manzanares e Colaboradores³² a concentração baixa de selénio era preditiva de mortalidade. Isto não se verificou em relação à nossa amostra, não havendo relação entre a diminuição da concentração de selénio e a mortalidade, nem entre a concentração do zinco e cobre na admissão na UCI e a mortalidade.

Dos três oligoelementos em estudo, apenas o cobre mostrou ter uma relação positiva com o índice de massa corporal (IMC) dos doentes. Não foi possível interpretar o motivo pelo qual os doentes com maior IMC apresentavam maior concentração sérica de cobre. Este aumento poderá estar relacionado com aumento da massa gorda visceral, havendo nestes casos um estado pró-inflamatório mantido a justificar este aumento do cobre.

Relativamente às falências orgânicas estudadas, verificou-se que os doentes ventilados apresentaram níveis séricos de zinco, selénio e cobre, na admissão, mais baixos que os doentes não ventilados, tendo os níveis de zinco e cobre significado estatístico ($p = 0,05$ e $p = 0,047$, respetivamente). Verificou-se ainda que os doentes com maior tempo de ventilação apresentavam níveis séricos de zinco e selénio significativamente mais baixos

na admissão ($p = 0,014$ e $p = 0,037$, respetivamente). Os doentes críticos, depletados de micronutrientes, apresentam frequentemente tempo de ventilação mais prolongado, sendo sugerido em vários estudos que a administração destes antioxidantes possa diminuir o tempo de ventilação^{58,70,71}.

Os doentes com necessidade de suporte aminérgico apresentaram concentrações séricas médias de zinco, selénio e cobre mais baixas, sendo esta diferença significativa para o zinco ($p = 0,000$) e para o selénio ($p = 0,002$). Besecker e Colaboradores verificaram uma associação entre níveis elevados de suporte aminérgico e níveis mais baixos de zinco⁷². Também estão descritos níveis baixos de selénio associados a quadros de choque e inflamação^{73,74}.

Os critérios estabelecidos para se considerar “falência renal”, nomeadamente creatinina >2 mg/dL ou necessidade de TSFR, pressupunham por si só, uma situação de falência grave (estando esta falência renal grave presente em 36% dos doentes). Os níveis séricos de zinco, selénio e cobre eram mais baixos nos doentes com falência renal, tendo significância estatística no caso do selénio ($p = 0,002$).

No grupo de doentes com falência renal, não se verificaram diferenças significativas nos níveis séricos de zinco, selénio e cobre na admissão, entre os doentes com ou sem necessidade de TSFR. Verificou-se uma tendência para a presença de níveis médios de selénio mais baixos nos doentes com necessidade de TSFR, mas sem significado estatístico ($p = 0,096$).

Nos doentes com insuficiência renal sob técnica dialítica os níveis de zinco, selénio e cobre tendem a estar diminuídos, sendo que este processo agrava com o tempo de diálise, por perdas associadas à própria técnica⁷⁶, quer através do dialisante⁸³ quer por adsorção através dos filtros⁵⁴.

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos níveis médios de oligoelementos nos grupos de doentes com e sem falência hepática. Verificou-se, no entanto, na nossa amostra uma tendência para a existência de níveis mais elevados de cobre nos doentes com falência hepática ($p = 0,134$).

Há dois picos de cobre no sangue: o primeiro corresponde ao cobre absorvido do intestino e que surge em circulação ao fim de 2 horas e o segundo após cerca de 6 horas, que corresponde ao cobre secretado pela biliar associado à ceruloplasmina²².

O aumento do cobre nos doentes críticos em estudo com falência hepática, poderá estar relacionado com o aumento da ceruloplasmina associado ao processo inflamatório⁸².

A concentração elevada de ceruloplasmina é benéfica, uma vez que a ceruloplasmina sequestra os radicais livres circulantes, ajudando a manter o ferro no estado reduzido, e funcionando deste modo como um antioxidante⁷⁷.

No entanto este aumento do cobre, mais acentuado nos doentes com insuficiência hepática, poderá também corresponder a uma menor utilização enzimática do cobre a

nível dos hepatócitos lesados no doente crítico, conduzindo ao aumento da sua excreção, em comparação com os doentes sem falência hepática. Serão necessários estudos posteriores para esclarecimento desta situação.

Nos doentes com falência hematológica, definida pelos critérios do SOFA⁵⁶ pelo grau de trombocitopenia, verificou-se que plaquetas inferiores a 100 000/mm³ estavam associadas a níveis séricos de selénio mais baixos, de forma estatisticamente significativa ($p = 0,028$). É conhecida a depleção de certos oligoelementos como fator causal associado a trombocitopenia⁵⁸.

Foi feita a avaliação da possível relação entre a concentração dos oligoelementos na admissão e dos marcadores de fase aguda.

Verificou-se uma relação positiva significativa entre os níveis séricos de zinco e de albumina ($r = 0,230$; $p = 0,001$). e uma relação negativa significativa entre o zinco e a PCR ($r = -0,251$; $p < 0,001$). Tendo em conta a diminuição dos níveis de zinco associado aos processos inflamatórios e o facto de a albumina ser um marcador de fase aguda negativo, esta correlação está de acordo com o esperado. A relação negativa com a PCR, marcador de fase aguda positivo, também é esperada, tendo em conta que a PCR sobe nos estados inflamatórios enquanto o zinco desce.

Em relação ao selénio verificou-se uma relação positiva significativa entre os níveis séricos de selénio e de albumina ($r = 0,454$; $p < 0,001$), pré-albumina ($r = 0,432$; $p < 0,001$) e transferrina ($r = 0,357$; $p < 0,001$), e uma relação negativa significativa com a ferritina ($r = -0,183$; $p = 0,011$) e a PCR ($r = -0,473$; $p < 0,001$). Esta relação está de acordo com o esperado para todos os marcadores de fase aguda, exceto para a transferrina. Sendo a transferrina um marcador de fase aguda positivo seria de esperar a sua subida nos processos inflamatórios, associada à descida do selénio.

Quanto ao cobre, verificou-se uma relação positiva significativa com a transferrina ($r = 0,186$; $p = 0,011$) e uma correlação positiva e significativa com a albumina ($r = 0,171$; $p = 0,019$). O cobre encontra-se elevado na fase inicial dos processos inflamatórios graves, assim é de esperar a relação positiva que apresenta com a transferrina, sendo a correlação com a albumina positiva e significativa oposta ao que seria de esperar.

Estes resultados estão genericamente de acordo com os referidos por Duncan e Colaboradores⁵⁹, em que, com exceção do cobre, há uma clara diminuição da concentração de micronutrientes com aumento da gravidade da resposta inflamatória sistémica.

Em relação à presença de complicações infecciosas durante o internamento na UCI, constatou-se que os doentes que posteriormente vieram a desenvolver complicações infecciosas, apresentavam níveis séricos de cobre significativamente mais altos na admissão, podendo estes níveis mais altos traduzir processo inflamatório mais agressivo, apesar da ausência de relação significativa deste oligoelemento com a maior parte das falências orgânicas na nossa amostra.

Relativamente ao início da dieta durante a permanência em UCI, 21 doentes internados não iniciaram dieta nas primeiras 48h, como já foi referido, provavelmente devido a maior gravidade clínica e/ou ausência de via entérica, já que na sua maioria acabaram por falecer no internamento.

Os níveis de zinco aumentaram consideravelmente do 1º para o 3º dia de internamento nos doentes em que foi iniciada dieta nas primeiras 48h. Nos doentes sem dieta, o aumento nos níveis séricos de zinco do 1º para o 3º dia não foi significativo.

Este aumento poderá estar relacionado com o aporte fornecido pela dieta, associado a eventual menor instabilidade, que viabilizou o início precoce de dieta. Este facto sugere que este oligoelemento possa ser mais facilmente adquirido pela dieta, uma vez que não se pode excluir a possível relação com o início da mesma. Parece, no entanto, que poderá ser também facilmente eliminado ou redistribuído no organismo, uma vez que estava diminuído em quase 74% dos doentes, na admissão.

Pelo facto de não existir no organismo forma de armazenamento de zinco⁷⁸, sendo que os seus níveis estão dependentes de uma ingestão e absorção adequadas e de uma excreção renal controlada^{17, 79}, o organismo poderá estar mais adaptado para a sua rápida utilização em relação aos restantes oligoelementos.

Por outro lado, o aumento significativo dos níveis de zinco com o início da dieta, em detrimento do aumento dos níveis de selénio poderá sugerir que as doses de selénio na dieta administrada são insuficientes, que a absorção de zinco no tubo digestivo é mais fácil ou que as perdas de selénio no doente crítico são mais acentuadas e/ou mais difíceis de compensar. Terão de ser efetuados estudos dirigidos para esclarecer estes pontos.

Já o selénio poderá ter uma biodisponibilidade diferente, diminuindo de forma mais lenta ao longo da doença (só diminuído em 20% dos doentes na admissão), continuando a descer nos doentes que iniciaram dieta nas primeiras 24 a 48h.

Tanto os doentes com início de dieta nas primeiras 48h como os doentes sem dieta mostraram uma descida dos níveis médios de selénio do primeiro para o terceiro dia, embora sem significado estatístico.

Nos doentes sem dieta nas primeiras 48h, verificou-se uma redução não significativa dos níveis de cobre do primeiro para o terceiro dia. Já nos doentes com dieta, houve uma evidente tendência para o aumento dos níveis de cobre, com $p = 0,057$. Este aumento poderá estar relacionado com o aporte nutricional ou ter relação com o aumento da ceruloplasmina sérica, embora neste segundo caso fosse de esperar o aumento dos níveis de cobre também nos doentes que mantiveram jejum.

De qualquer modo estes resultados incidem sobre um grupo pequeno de doentes, não se podendo tirar conclusões em relação a este assunto.

Como foi referido, não existiu relação significativa entre os níveis séricos dos oligoelementos na admissão e a mortalidade na UCI ou hospitalar. Também não houve

relação significativa entre a variação dos níveis de zinco, selênio e cobre da admissão para o terceiro dia e a mortalidade na UCI ou hospitalar.

Foi ainda analisada a possível relação entre a variação dos níveis dos oligoelementos da admissão para o terceiro dia e a existência de falências orgânicas, não havendo qualquer relação entre a diferença dos níveis séricos dos oligoelementos do primeiro para o terceiro dia de UCI e a prevalência de falências orgânicas ou com o número de falências de órgão.

Estes dados são opostos aos referidos por Manzanares³² e Colaboradores, em que a concentração sérica de selênio tinha valor prognóstico, mas estão de acordo com os resultados de Koekkoek e van Zanten⁸⁰, que referem que os níveis séricos podem não traduzir os níveis reais dos oligoelementos, devido à redistribuição no organismo, que os estudos apresentam resultados divergentes e que baixos níveis de antioxidantes poderão ser benéficos uma vez que os pró-oxidantes são essenciais para matar as bactérias.

Conclusão

No nosso estudo existiu uma elevada prevalência de concentrações séricas de zinco diminuídas na admissão (aproximadamente 74%), menos acentuada para o selénio (só diminuído em 20% dos doentes).

Os níveis séricos de cobre na admissão encontravam-se aumentados em 8% dos doentes, o que não ocorreu com os outros oligoelementos.

Verificou-se uma associação positiva entre os níveis de cobre na admissão e o índice de massa corporal que poderá estar relacionado com um estado pró-inflamatório agravado pelo aumento da massa gorda (carece de estudos dirigidos).

Não houve relação entre os níveis de oligoelementos e o número de dias de internamento, a mortalidade na UCI ou hospitalar.

Os indivíduos com múltiplas falências de órgãos apresentavam concentrações de zinco e selénio significativamente mais baixas.

Observámos que os doentes com falência respiratória e hemodinâmica apresentavam níveis significativamente mais baixos de zinco e que os níveis de selénio eram significativamente mais baixos nos doentes com falência hemodinâmica, hematológica e renal.

Os níveis de cobre apresentavam-se significativamente mais baixos nos doentes com falência respiratória, de forma significativa, também.

Os doentes que mantiveram ventilação mecânica por períodos mais prolongados apresentaram valores significativamente mais baixos de zinco e selénio na admissão ($p = 0,014$ e $p = 0,037$, respetivamente).

Apesar de não ter significado estatístico, verificou-se que os níveis de cobre nos doentes com falência hepática são tendencialmente mais elevados que nos doentes sem falência hepática. Este aumento do cobre poderá estar relacionado com a diminuição da sua utilização como cofator enzimático a nível hepático, uma vez que o fígado está lesado, sendo deste modo mais excretado; ou poderá ter relação com o aumento da ceruloplasmina associado ao processo inflamatório.

Tendo em conta o comportamento dos marcadores de fase aguda positivos e negativos, verificou-se uma correlação significativa e esperada entre os níveis de zinco e os de albumina e PCR; entre os níveis de selénio e os de albumina, pré-albumina, ferritina e PCR; e entre os níveis de cobre e de transferrina.

Os doentes que desenvolveram complicações infecciosas apresentavam níveis de cobre mais elevados, o que poderá traduzir maior agressividade do processo inflamatório inicial.

No nosso estudo os níveis de zinco aumentaram de forma significativa com o início da dieta, o que poderá estar em relação com melhoria clínica ou com a melhor capacidade do organismo utilizar o zinco fornecido, comparativamente ao selénio.

O aumento não significativo ($p=0,057$) do cobre nos doentes com dieta nas primeiras 48 horas poderá também ser influenciado pelo início da dieta. Se se atribuísssem estes níveis de cobre mais elevados ao estado mais pró-inflamatório inicial, associado ao aumento da ceruloplasmina, seria de esperar o mesmo aumento, ou até superior, nos doentes sem dieta nas primeiras 48h. Embora sem significado estatístico os níveis de cobre sérico diminuíram do primeiro para o terceiro dia nos doentes sem dieta. Estes últimos possivelmente não iniciaram dieta nas primeiras 48h por maior gravidade do quadro clínico, embora esta questão não tenha sido esclarecida no presente estudo.

O nosso estudo não permitiu esclarecer uma questão importante, que se prende com o facto de não ser possível distinguir se o agravamento clínico é por si só a causa da descida dos níveis séricos dos oligoelementos, se os níveis mais baixos destes oligoelementos se devem à redistribuição e aumento das perdas motivadas pelo processo inflamatório agravado (mais evidente para o zinco, na nossa amostra, e menos para o selénio) , ou se são estes níveis mais baixos dos oligoelementos os fatores causais implicados no agravamento do quadro clínico.

Se for este o caso, a suplementação poderá ter um papel importante anti-inflamatório, na redução das complicações infecciosas^{70,81} e, consequentemente, no prognóstico dos doentes críticos.

Referências bibliográficas

- 1 - Norman K, Pichard C, Lochs H et al. Prognostic impact of disease-related malnutrition. Clin Nutr 2008; 27: 5-1
- 2 - Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in Adult Nutrition Therapy: Practical Considerations. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009; 33: 548-562
- 3 - Morrison AB, Campbell JA. Trace elements in human nutrition. Review article. Canad Med Ass 1963; 88: 523-527
- 4 - Berger MM, Chioléro. Key vitamins and trace elements in the critically ill. Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme. 2003; 8: 99-111
- 5 - Mehri A, Marjan RF. Trace elements in human nutrition: a review. Int j med invest. 2013, 2(3):115-128
- 6 - American Medical Association. Department of foods and Nutrition. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use: a statement by an expert panel. JAMA. 1979; 241: 2051-2054
- 7 - Singer P, Berger MM, Van der Berghe G, Calder P, Forbes A et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2009; 28: 387-400
- 8 - World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. Geneva 1996:22-46
- 9 - Prelack K, Sheridan RL. Micronutrients supplementation in the critically ill patient: strategies for clinical practice. J Trauma 2001; 51(3): 601-620
- 10 - Sriram K, Cué JI. Micronutrient and antioxidante therapy in criticlly ill patients. In: Cresci G, editor. Nutrition support for the critically ill patient. New York: Taylor & Francis, CRC Press 2005:109-123
- 11 - Betteridge DJ. What is oxidative stress? Metabolism. 2000;49:3-8
- 12 - Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? Lancet. 1994;344:721-724
- 13 - Abilés J, de la Cruz AP, Castano J, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients according to antioxidant vitamins intake, independent of severity: a cohort study. Crit Care 2006; 10(5): R146
- 14 - Goodyear-Bruch C, Pierce JD. Oxidative stress in critically ill patients. Am J Crit Care 2002;11: 543-551
- 15 - Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. Br J Anaesth.

2011;107(1):57-64

16 - Bernal ME, Varon J, Acosta P, Montagnier L. Oxidative stress in critical care medicine. *Int J Clin Pract*. 2010;64(11):1480-1488

17 - Cander B, Dundar ZD, Gul M, Girisgin S. Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients. *J Crit Care*. 2011;26(1):42-46

18 - Manzanares W, Langlois PL, Heyland DK. Pharmaconutrition with selenium in critically ill patients: what do we know? *Nutr Clin Pract*. 2015; 30: 34-43

19 - Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutr Clin Care*. 2002; 5: 75-79

20 - Uriu-Adams JY, Keen CL. Copper, oxidative stress, and human health. *Mol Aspects Med* 2005;26: 268-298

21 - Bissig KD, Honer M, Zimmermann K, Summer KH, Solioz M. Whole animal copper flux assessed by positron emission tomography in the Long-Evans cinnamon rata feasibility study. *Biometals* 2005; 18: 83–88

22 - Linder MC, Wooten L, Cerveza P, Cotton S, Shulze R, Lomeli N. Copper transport. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 965S–971S

23 - Culotta VC, Yang M, O'Halloran TV. Activation of superoxide dismutases: putting the metal to the pedal. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763: 747–758

24 - Horng YC, Cobine PA, Maxfield AB, Carr HS, Winge DR. Specific copper transfer from the Cox17 metallochaperone to both Sco1 and Cox11 in the assembly of yeast cytochrome c oxidase. *J Biol Chem* 2004; 279: 35334 –35340

25 - Prohaska JR, Gybina AA. Intracellular copper transport in mammals. *J Nutr* 2004; 134: 1003–1006

26 - Punter FA, Glerum DM. Mutagenesis reveals a specific role for Cox17p in copper transport to cytochrome oxidase. *J Biol Chem* 2003; 278: 30875–30880

27 - Hamza I, Faisst A, Prohaska J, Chen J, Gruss P, Gitlin JD. The metallochaperone Atox1 plays a critical role in perinatal copper homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6848 – 6852

28 - Hamza I, Prohaska J, Gitlin JD. Essential role for Atox1 in the copper-mediated intracellular trafficking of the Menkes ATPase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1215–1220

29 - Berger MM, Shenkin A: Update on clinical micronutrient supplementation studies in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;109: 711-716

30 - Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro et al. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radical Biology & Medicine* 2006, 40: 398 – 406

- 31 - Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, et al. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998; 26:1536–1544
- 32 - Manzanares W, Biestro A, Galusso F et al. Serum selenium and glutathione peroxidase-3 activity: biomarkers of systemic inflammation in the critically ill? *Intensive Care Medicine* 2009, 35:882-889
- 33 - Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005; 31: 327-337
- 34 - Berger, M.M. Can Oxidative Damage Be Treated Nutritionally? *Clinical Nutrition* 2005; 24, 172-183
- 35 - Vega JA, Díaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2002, 30(8):1782-1786
- 36 - Motoyama T, Okamoto K, et al. Possible role of increased oxidant stress in multiple organ failure after systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2003, 31: 1048-1052
- 37 - Berger MM, Chioléro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 2007, 35: S584-S590
- 38 - Berger MM, Baines M, Raffoul W, Benathan M, et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1293–300
- 39 - Beck MA: Selenium and host defence towards viruses. *Proc Nutr Soc* 1995, 21: 507-512
- 40 - Gagnon G, Voirol P, Soguel L, Boulat O, Berger MM. Trace element monitoring in ICU: Quality and economic impact of a change in sampling practice. *Clinical Nutrition* 2015; 34: 422-427
- 41 - Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. *Crit care* 2006, 10: R 153
- 42 - Heyland DK, Dhaliwal R, Day AG, et al. REDucing Deaths due to OXidative Stress (The REDOXS Study): Rationale and study design for a randomized trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically-ill patients. *Proc Nutr Soc*. 2006 Aug;65(3):250-63
- 43 - Shenkin A. Trace elements and inflammatory response: implications for nutritional support. *Nutrition* 1995; 11(1 Suppl):100-105

- 44 - Taggart DP, Fraser WD, Shenkin A, Wheatley DJ, Fell GS. The effects of intraoperative hypothermia and cardiopulmonary bypass on trace metals and their protein binding ratios. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1990;4(11): 587-594
- 45 - Nichol C, Herdman J, Sattar N, O'Dwyer PJ, et al. Changes in the Concentrations of Plasma Selenium and Selenoproteins after Minor Elective Surgery: Further Evidence for a Negative Acute Phase Response? *Clinical Chhemistry* 1998; 44: 1764-1766
- 46 - Walshe JM. Studies on the oxidase properties of ceruloplasmin: factors in normal and Wilson's disease serum affecting oxidase activity. *Journal of clinical investigation* 1963; 42 (7): 1048-1053
- 47 - Twomey PJ, Viljoen A, House IM, et al. Relationship between serum copper, ceruloplasmin, and non-ceruloplasmin-bound copper in routine clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51:1558–1559
- 48 - Berger MM, Chioléro R: Relations between cooper, zinc and selenium intakes and malondialdehyde excretion after major burns. *Burns* 1995, 21: 507-512
- 49 - Visser J, Labadarios D e Blaauw R. Micronutrient supplementation for critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2011; 27: 745-758
- 50 - Angstwurm MW, Schottdorf J, et al. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807–1813
- 51 -Fitzsimons EJ, Levine SR. Rapid drop in serum iron concentration associated with stress. *Am J Med Sci.* 1983; 285(2): 12-7
- 52 - Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 406-418
- 53 - Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *NEJM* 1999; 340 (6): 448-454
- 54 – Sriram K, Abraham G. Loss of zinc and selenium does not occur through peritoneal dialysis. *Nutrition* 2000; 16: 1047-1051
- 55 - Howard L, Ashley C, Lyon D, Shenkin A. Autopsy tissue trace elements in 8 long-term parenteral nutrition patients who received the current U.S. Food and Drug Administration formulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007; 31(5):388-396
- 56 - Kajdacsy-Balla AC, Andrade FM, Moreno R et al. Use of the sequential organ failure assessment score as a severity score. *Intensive Care Med* 2005; 31: 243-249
- 57 - Auzinger G, Wendon J. Intensive care management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 179-188
- 58 - Strachan S. Trace elements. *Current anaesthesia & critical care* 2010; 21: 44-48

- 59 - Duncan A, Talwar D et al. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 64-71
- 60 - Conforti A, Franco L, Milanino R, Velo GP. Copper and ceruloplasmin (Cp) concentrations during the acute inflammatory process in the rat. *Agents and Actions* 1982; 12: 303-307
- 61 - Hawker FH, Stewart PM, Snitch PJ. Effects of acute illness on selenium homeostasis. *Crit Care Med*. 1990;18(4): 442-446
- 62 - Cander B, Dundar ZD, Gul M, Girisgin S. Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients. *J Crit Care*. 2011;26(1): 42-46
- 63 - Linko R, Karlsson S, Pettilä V, et al. Serum zinc in critically ill adult patients with acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(5): 615-621
- 64 - Duncan A, Dean P, Simm M, et al. Zinc supplementation in intensive care: results of a UK survey. *J Crit Care*. 2012; 27: 102.e1-e6
- 65 - Young B, Ott L, Kasarskis E, et al. Zinc supplementation is associated with improved neurologic recovery rate and visceral protein levels of patients with severe closed head injury. *J Neurotrauma*. 1996;13(1): 25-34
- 66 - Hardy G, Hardy I, Manzanares W. Selenium supplementation in the critically ill. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1): 21-33
- 67 - Hawker FH, Stewart PM, Snitch PJ. Effects of acute illness on selenium homeostasis. *Crit Care Med*. 1990;18(4): 442-446
- 68 - Bar-Or D, Garrett RE. Is low plasma selenium concentration a true reflection of selenium deficiency and redox status in critically ill patients? *Crit Care Med*. 2011;39(8): 2000-2001
- 69 - Linko R, Karlsson S, Pettilä V, et al. Serum zinc in critically ill adult patients with acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(5): 615-621
- 70 - Berger MM, Spertini F et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 365-371
- 71 - Crimi E, Liguori A et al. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2004; 99: 857-863
- 72 - Besecker BY, Exline MC, Hollyfield J, et al. A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and non-infected adults early after intensive care unit admission. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93(6):1356-1364

- 73 - Mertens K, Lowes DA et al. Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation. *Br J Anaesth* 2015; 114: 990-999
- 74 - Jang JY, Shim H, Lee JG. Serum selenium and zinc levels in critically ill surgical patients. *J Crit Care* 2014; 29: 317. e 5-8
- 75 - Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomed Pharmacother.* 2003;57(9): 386-98
- 76 - Filler G, Felder S. Trace elements in dialysis. *Pediatr Nephrol* 2014; 29:1329–1335
- 77 - Fox PL, Mukhopadhyay C, Ehrenwald E. Structure, oxidant activity, and cardiovascular mechanisms of human ceruloplasmin. *Life Sci* 1995; 56: 1749- 1758
- 78 - Kloubert V, Rink L. Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells. *Food Funct* 2015; 6(10):3195-3204
- 79 - Heyland DK, Jones N, Cvijanovich N et al. Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmacconutrient? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32: 509-519
- 80 - Koekkoek K, van Zanten A. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pract* 2016; 31(4): 457-474
- 81 - Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, et al: Randomized, prospective trial of antioxidant supplementation in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2002; 236:814 – 822
- 82 - Shike, M. Copper in parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2009; 137: S13–S17
- 83 - Story DA, Ronco C, Bellomo R. Trace elements and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1999; 27: 220-223

Anexos

Anexo 1

Tabela 1 – Proveniência

| Proveniência | |
|---------------------------------|-----------|
| Serviço de Urgência | 87/ 43,5% |
| Bloco Operatório | 45/ 22,5% |
| Enfermaria Médica | 34/ 17% |
| Enfermaria Cirúrgica | 11/ 5,5% |
| Unidade de Cuidados Intermédios | 7/ 3,5% |
| Outro Hospital | 16/ 8% |

Tabela 2 – Diagnóstico Final

| Diagnóstico Final | |
|--|-----------|
| Pneumonia | 50/ 25% |
| Neoplasia do Tubo Digestivo | 25/ 12,5% |
| Insuficiência Cardíaca Descompensada | 16/ 8% |
| Peritonite (perfuração/ isquemia intestinal) | 16/ 8% |
| Infeção do Aparelho Genito-urinário | 8/ 4% |
| Outras Infeções | 8/ 4% |
| Intoxicações e Alterações Metabólicas | 8/ 4% |
| Estado de Mal Epilético | 7/ 3,5% |
| Doença Cerebrovascular | 7/ 3,5% |
| Enfarte Agudo do Miocárdio | 7/ 3,5% |
| Hemorragia Digestiva | 6/ 3% |
| DPOC agudizada | 5/ 2,5% |
| Doença Vascular Pulmonar | 5/ 2,5% |
| Neoplasia de Cabeça e pescoço | 5/ 2,5% |
| Aneurisma da Aorta Abdominal | 4/ 2% |
| Obstrução da Via Aérea | 4/ 2% |
| Trauma e Iatrogenias | 3/ 1,5% |
| Endocardite | 3/ 1,5% |
| Malária | 3/ 1,5% |
| Tuberculose | 2/ 1% |
| Infeção do SNC | 2/ 1% |
| Neoplasia do Aparelho Genito-urinário | 2/ 1% |
| Oclusão Intestinal | 2/ 1% |
| Hemorragia Uterina Pós Parto | 2/ 1% |

Anexo 2

Quadro 1 – Relação entre as concentrações de oligoelementos e a presença de falências orgânicas (Teste de Kruskal-Wallis)

| Descriptives | | | | | | | | | |
|--------------|------------------|-----|---------|----------------|------------|----------------------------------|---------|---------|---------|
| | | N | Mean | Std. Deviation | Std. Error | 95% Confidence Interval for Mean | | Minimum | Maximum |
| Cobre | Nenhuma falência | 21 | 109.429 | 34.8448 | 7.6037 | 93.567 | 125.290 | 71.0 | 185.0 |
| | Uma falência | 36 | 107.139 | 24.7041 | 4.1174 | 98.780 | 115.498 | 61.0 | 157.0 |
| | Multifalências | 130 | 105.238 | 33.6329 | 2.9498 | 99.402 | 111.075 | 35.0 | 221.0 |
| | Total | 187 | 106.075 | 32.1232 | 2.3491 | 101.441 | 110.709 | 35.0 | 221.0 |
| Zinco | Nenhuma falência | 22 | 55.318 | 18.7296 | 3.9932 | 47.014 | 63.622 | 25.0 | 88.0 |
| | Uma falência | 39 | 56.333 | 19.1096 | 3.0600 | 50.139 | 62.528 | 27.0 | 93.0 |
| | Multifalências | 137 | 47.737 | 22.9777 | 1.9631 | 43.855 | 51.619 | 25.0 | 212.0 |
| | Total | 198 | 50.273 | 22.0660 | 1.5682 | 47.180 | 53.365 | 25.0 | 212.0 |
| Selenio | Nenhuma falência | 22 | 77.145 | 24.8368 | 5.2952 | 66.133 | 88.157 | 36.1 | 155.9 |
| | Uma falência | 37 | 73.308 | 21.3591 | 3.5114 | 66.187 | 80.430 | 27.3 | 135.6 |
| | Multifalências | 138 | 64.851 | 22.9398 | 1.9528 | 60.989 | 68.712 | 25.7 | 153.8 |
| | Total | 197 | 67.812 | 23.2243 | 1.6547 | 64.549 | 71.075 | 25.7 | 155.9 |

Kruskal-Wallis Test

| Ranks | | | |
|---------------------|------------------|-----|-----------|
| falências orgânicas | | N | Mean Rank |
| Cobre | Nenhuma falência | 21 | 97.24 |
| | Uma falência | 36 | 100.19 |
| | Multifalências | 130 | 91.76 |
| | Total | 187 | |
| Zinco | Nenhuma falência | 22 | 117.59 |
| | Uma falência | 39 | 120.82 |
| | Multifalências | 137 | 90.53 |
| | Total | 198 | |
| Selenio | Nenhuma falência | 22 | 123.32 |
| | Uma falência | 37 | 116.22 |
| | Multifalências | 138 | 90.51 |
| | Total | 197 | |

Test Statistics^{a,b}

| | Cobre | Zinco | Selenio |
|-------------|-------|--------|---------|
| Chi-Square | .769 | 10.963 | 10.439 |
| df | 2 | 2 | 2 |
| Asymp. Sig. | .681 | .004 | .005 |

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: falências orgânicas

Quadro 2 – Comparações das concentrações dos oligoelementos entre os grupos com nenhuma, uma ou múltiplas falências de órgãos (Análise de variância simples, One-Way Anova com Teste de Comparações múltiplas)

| ANOVA | | | | | | |
|---------|----------------|----------------|-----|-------------|-------|------|
| | | Sum of Squares | df | Mean Square | F | Sig. |
| Cobre | Between Groups | 367.896 | 2 | 183.948 | .177 | .838 |
| | Within Groups | 191565.056 | 184 | 1041.114 | | |
| | Total | 191932.952 | 186 | | | |
| Zinco | Between Groups | 2873.293 | 2 | 1436.647 | 3.011 | .052 |
| | Within Groups | 93047.980 | 195 | 477.169 | | |
| | Total | 95921.273 | 197 | | | |
| Selenio | Between Groups | 4244.304 | 2 | 2122.152 | 4.057 | .019 |
| | Within Groups | 101472.047 | 194 | 523.052 | | |
| | Total | 105716.351 | 196 | | | |

Post Hoc Tests

| Multiple Comparisons | | | | | | | |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|------------|------|-------------------------|-------------|
| Scheffe | | | | | | | |
| Dependent Variable | (I) falências orgânicas | (J) falências orgânicas | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | 90% Confidence Interval | |
| | | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Cobre | Nenhuma falência | Uma falência | 2.2897 | 8.8598 | .967 | -16.843 | 21.422 |
| | | Multifalências | 4.1901 | 7.5885 | .859 | -12.197 | 20.577 |
| | Uma falência | Nenhuma falência | -2.2897 | 8.8598 | .967 | -21.422 | 16.843 |
| | | Multifalências | 1.9004 | 6.0769 | .952 | -11.222 | 15.023 |
| | Multifalências | Nenhuma falência | -4.1901 | 7.5885 | .859 | -20.577 | 12.197 |
| | | Uma falência | -1.9004 | 6.0769 | .952 | -15.023 | 11.222 |
| Zinco | Nenhuma falência | Uma falência | -1.0152 | 5.8245 | .985 | -13.588 | 11.558 |
| | | Multifalências | 7.5810 | 5.0172 | .321 | -3.250 | 18.412 |
| | Uma falência | Nenhuma falência | 1.0152 | 5.8245 | .985 | -11.558 | 13.588 |
| | | Multifalências | 8.5961* | 3.9646 | .098 | .038 | 17.154 |
| | Multifalências | Nenhuma falência | -7.5810 | 5.0172 | .321 | -18.412 | 3.250 |
| | | Uma falência | -8.5961* | 3.9646 | .098 | -17.154 | -.038 |
| Selenio | Nenhuma falência | Uma falência | 3.8373 | 6.1572 | .824 | -9.455 | 17.129 |
| | | Multifalências | 12.2947* | 5.2503 | .067 | .961 | 23.629 |
| | Uma falência | Nenhuma falência | -3.8373 | 6.1572 | .824 | -17.129 | 9.455 |
| | | Multifalências | 8.4574 | 4.2340 | .139 | -.683 | 17.598 |
| | Multifalências | Nenhuma falência | -12.2947* | 5.2503 | .067 | -23.629 | -.961 |
| | | Uma falência | -8.4574 | 4.2340 | .139 | -17.598 | .683 |

*. The mean difference is significant at the 0.10 level.

Quadro 3 – Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes ventilados e não ventilados (Teste de Mann-Whitney)

Mann-Whitney Test

| | | Ranks | | |
|------------------------------|-------|-------|-----------|--------------|
| Ventilação mecânica invasiva | | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Zinco | Não | 52 | 112.88 | 5869.50 |
| | Sim | 146 | 94.74 | 13831.50 |
| | Total | 198 | | |
| Selênio | Não | 51 | 111.95 | 5709.50 |
| | Sim | 146 | 94.48 | 13793.50 |
| | Total | 197 | | |
| Cobre | Não | 50 | 107.01 | 5350.50 |
| | Sim | 137 | 89.25 | 12227.50 |
| | Total | 187 | | |

Test Statistics^a

| | Zinco | Selênio | Cobre |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Mann-Whitney U | 3100.500 | 3062.500 | 2774.500 |
| Wilcoxon W | 13831.500 | 13793.500 | 12227.500 |
| Z | -1.961 | -1.884 | -1.986 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .050 | .060 | .047 |

a. Grouping Variable: Ventilação mecânica invasiva

Quadro 4 – Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes ventilados e não ventilados

a. Zinco:

| Descriptives | | | | |
|------------------------------|-----|----------------------------------|-------------|-------------|
| Ventilação mecânica invasiva | | | | |
| Zinco | Não | Mean | Statistic | Std. Error |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | Upper Bound |
| | | 56.288 | 48.278 | 64.299 |
| | | 5% Trimmed Mean | 53.513 | |
| | | Median | 51.500 | |
| | | Variance | 827.935 | |
| | | Std. Deviation | 28.7739 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 212.0 | |
| | | Range | 187.0 | |
| | | Interquartile Range | 29.8 | |
| | | Skewness | 3.205 | .330 |
| | | Kurtosis | 16.116 | .650 |
| | Sim | Mean | 48.130 | 1.5543 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | 45.058 | 51.202 |
| | | 5% Trimmed Mean | 46.770 | |
| | | Median | 46.000 | |
| | | Variance | 352.721 | |
| | | Std. Deviation | 18.7809 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 120.0 | |
| | | Range | 95.0 | |
| | | Interquartile Range | 25.3 | |
| | | Skewness | .932 | .201 |
| | | Kurtosis | .879 | .399 |

b. Selênio:

| Descriptives | | | | |
|------------------------------|-----|----------------------------------|-------------|-------------|
| Ventilação mecânica invasiva | | | | |
| Selênio | Não | Mean | Statistic | Std. Error |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | Upper Bound |
| | | 72.920 | 65.796 | 80.043 |
| | | 5% Trimmed Mean | 71.178 | |
| | | Median | 70.300 | |
| | | Variance | 641.508 | |
| | | Std. Deviation | 25.3280 | |
| | | Minimum | 27.0 | |
| | | Maximum | 155.9 | |
| | | Range | 128.9 | |
| | | Interquartile Range | 26.0 | |
| | | Skewness | 1.247 | .333 |
| | | Kurtosis | 3.014 | .656 |
| | Sim | Mean | 66.028 | 1.8422 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | 62.387 | 69.669 |
| | | 5% Trimmed Mean | 64.840 | |
| | | Median | 62.200 | |
| | | Variance | 495.489 | |
| | | Std. Deviation | 22.2596 | |
| | | Minimum | 25.7 | |
| | | Maximum | 151.0 | |
| | | Range | 125.3 | |
| | | Interquartile Range | 26.5 | |
| | | Skewness | .888 | .201 |
| | | Kurtosis | 1.214 | .399 |

c. Cobre:

| Descriptives | | | | |
|------------------------------|-----|----------------------------------|-------------|-------------|
| Ventilação mecânica invasiva | | | | |
| Cobre | Não | Mean | Statistic | Std. Error |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | Upper Bound |
| | | 114.180 | 104.558 | 123.802 |
| | | 5% Trimmed Mean | 112.733 | |
| | | Median | 109.500 | |
| | | Variance | 1146.314 | |
| | | Std. Deviation | 33.8573 | |
| | | Minimum | 61.0 | |
| | | Maximum | 195.0 | |
| | | Range | 134.0 | |
| | | Interquartile Range | 51.8 | |
| | | Skewness | .688 | .337 |
| | | Kurtosis | -.238 | .662 |
| | Sim | Mean | 103.117 | 2.6544 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | 97.868 | 108.366 |
| | | 5% Trimmed Mean | 101.725 | |
| | | Median | 100.000 | |
| | | Variance | 965.295 | |
| | | Std. Deviation | 31.0692 | |
| | | Minimum | 35.0 | |
| | | Maximum | 221.0 | |
| | | Range | 186.0 | |
| | | Interquartile Range | 43.5 | |
| | | Skewness | .749 | .207 |
| | | Kurtosis | .832 | .411 |

Quadro 5 – Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem suporte aminérgico (Teste de Mann-Whitney)

Mann-Whitney Test

| Ranks | | | | |
|---------|--------|-----|-----------|--------------|
| | Aminas | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Zinco | Não | 69 | 123.21 | 8501.50 |
| | Sim | 129 | 86.82 | 11199.50 |
| | Total | 198 | | |
| Selênio | Não | 67 | 116.40 | 7798.50 |
| | Sim | 130 | 90.03 | 11704.50 |
| | Total | 197 | | |
| Cobre | Não | 65 | 103.61 | 6734.50 |
| | Sim | 122 | 88.88 | 10843.50 |
| | Total | 187 | | |

Test Statistics^a

| | Zinco | Selênio | Cobre |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Mann-Whitney U | 2814.500 | 3189.500 | 3340.500 |
| Wilcoxon W | 11199.500 | 11704.500 | 10843.500 |
| Z | -4.260 | -3.074 | -1.772 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .000 | .002 | .076 |

a. Grouping Variable: Aminas

Quadro 6 – Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes com e sem aminas

a. Zinco:

| Descriptives | | | | |
|--------------|--------|----------------------------------|-------------|------------|
| | Aminas | | Statistic | Std. Error |
| Zinco | Não | Mean | 56.522 | 2.0579 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 52.415 |
| | | | Upper Bound | 60.628 |
| | | 5% Trimmed Mean | 56.239 | |
| | | Median | 55.000 | |
| | | Variance | 292.224 | |
| | | Std. Deviation | 17.0946 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 93.0 | |
| | | Range | 68.0 | |
| | | Interquartile Range | 25.0 | |
| | | Skewness | .344 | .289 |
| | | Kurtosis | -.739 | .570 |
| | Sim | Mean | 46.930 | 2.0869 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 42.801 |
| | | | Upper Bound | 51.060 |
| | | 5% Trimmed Mean | 44.338 | |
| | | Median | 42.000 | |
| | | Variance | 561.831 | |
| | | Std. Deviation | 23.7030 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 212.0 | |
| | | Range | 187.0 | |
| | | Interquartile Range | 25.0 | |
| | | Skewness | 3.154 | .213 |
| | | Kurtosis | 17.856 | .423 |

b. Selênio:

| Descriptives | | | | |
|--------------|--------|----------------------------------|-------------|------------|
| | Aminas | | Statistic | Std. Error |
| Selênio | Não | Mean | 73.607 | 2.5943 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 68.428 |
| | | | Upper Bound | 78.787 |
| | | 5% Trimmed Mean | 72.444 | |
| | | Median | 71.900 | |
| | | Variance | 450.927 | |
| | | Std. Deviation | 21.2350 | |
| | | Minimum | 36.1 | |
| | | Maximum | 155.9 | |
| | | Range | 119.8 | |
| | | Interquartile Range | 28.6 | |
| | | Skewness | 1.117 | .293 |
| | | Kurtosis | 2.825 | .578 |
| | Sim | Mean | 64.825 | 2.0799 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 60.710 |
| | | | Upper Bound | 68.940 |
| | | 5% Trimmed Mean | 63.204 | |
| | | Median | 61.150 | |
| | | Variance | 562.366 | |
| | | Std. Deviation | 23.7143 | |
| | | Minimum | 25.7 | |
| | | Maximum | 153.8 | |
| | | Range | 128.1 | |
| | | Interquartile Range | 26.7 | |
| | | Skewness | 1.136 | .212 |
| | | Kurtosis | 2.056 | .422 |

c. Cobre:

| Descriptives | | | | |
|--------------|--------|----------------------------------|-------------|------------|
| | Aminas | | Statistic | Std. Error |
| Cobre | Não | Mean | 111.569 | 3.9024 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 103.773 |
| | | | Upper Bound | 119.365 |
| | | 5% Trimmed Mean | 109.611 | |
| | | Median | 109.000 | |
| | | Variance | 989.843 | |
| | | Std. Deviation | 31.4618 | |
| | | Minimum | 68.0 | |
| | | Maximum | 195.0 | |
| | | Range | 127.0 | |
| | | Interquartile Range | 48.5 | |
| | | Skewness | .876 | .297 |
| | | Kurtosis | .193 | .586 |
| | Sim | Mean | 103.148 | 2.9166 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 97.373 |
| | | | Upper Bound | 108.922 |
| | | 5% Trimmed Mean | 101.767 | |
| | | Median | 99.500 | |
| | | Variance | 1037.813 | |
| | | Std. Deviation | 32.2151 | |
| | | Minimum | 35.0 | |
| | | Maximum | 221.0 | |
| | | Range | 186.0 | |
| | | Interquartile Range | 47.3 | |
| | | Skewness | .716 | .219 |
| | | Kurtosis | .659 | .435 |

Quadro 7 – Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem falência renal (Teste de Mann-Whitney)

Mann-Whitney Test

| Ranks | | | | |
|---------|----------------|-----|-----------|--------------|
| | Falência Renal | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Zinco | Não | 127 | 102.67 | 13039.00 |
| | Sim | 71 | 93.83 | 6662.00 |
| | Total | 198 | | |
| Selênio | Não | 126 | 108.47 | 13667.50 |
| | Sim | 71 | 82.19 | 5835.50 |
| | Total | 197 | | |
| Cobre | Não | 120 | 93.15 | 11177.50 |
| | Sim | 67 | 95.53 | 6400.50 |
| | Total | 187 | | |

| Test Statistics ^a | | | |
|------------------------------|----------|----------|-----------|
| | Zinco | Selênio | Cobre |
| Mann-Whitney U | 4106.000 | 3279.500 | 3917.500 |
| Wilcoxon W | 6662.000 | 5835.500 | 11177.500 |
| Z | -1.041 | -3.107 | -.289 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .298 | .002 | .773 |

a. Grouping Variable: Falência Renal

Quadro 8 – Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes com e sem falência renal

a. Zinco:

| Descriptives | | | | |
|--------------|----------------|----------------------------------|-------------|------------|
| | Falência Renal | | Statistic | Std. Error |
| Zinco | Não | Mean | 50.661 | 1.7207 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 47.256 |
| | | | Upper Bound | 54.067 |
| | | 5% Trimmed Mean | 49.582 | |
| | | Median | 50.000 | |
| | | Variance | 376.003 | |
| | | Std. Deviation | 19.3908 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 120.0 | |
| | | Range | 95.0 | |
| | | Interquartile Range | 28.0 | |
| | | Skewness | .713 | .215 |
| | | Kurtosis | .289 | .427 |
| | Sim | Mean | 49.577 | 3.1236 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 43.348 |
| | | | Upper Bound | 55.807 |
| | | 5% Trimmed Mean | 46.734 | |
| | | Median | 46.000 | |
| | | Variance | 692.733 | |
| | | Std. Deviation | 26.3198 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 212.0 | |
| | | Range | 187.0 | |
| | | Interquartile Range | 23.0 | |
| | | Skewness | 3.605 | .285 |
| | | Kurtosis | 20.070 | .563 |

b. Selênio:

| Descriptives | | | | |
|--------------|----------------|----------------------------------|-------------|------------|
| | Falência Renal | | Statistic | Std. Error |
| Selênio | Não | Mean | 71.186 | 2.0644 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 67.100 |
| | | | Upper Bound | 75.271 |
| | | 5% Trimmed Mean | 69.997 | |
| | | Median | 70.300 | |
| | | Variance | 536.957 | |
| | | Std. Deviation | 23.1723 | |
| | | Minimum | 25.7 | |
| | | Maximum | 155.9 | |
| | | Range | 130.2 | |
| | | Interquartile Range | 31.9 | |
| | | Skewness | .874 | .216 |
| | | Kurtosis | 1.605 | .428 |
| | Sim | Mean | 61.825 | 2.6392 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 56.562 |
| | | | Upper Bound | 67.089 |
| | | 5% Trimmed Mean | 60.026 | |
| | | Median | 58.400 | |
| | | Variance | 494.542 | |
| | | Std. Deviation | 22.2383 | |
| | | Minimum | 26.6 | |
| | | Maximum | 153.8 | |
| | | Range | 127.2 | |
| | | Interquartile Range | 21.9 | |
| | | Skewness | 1.473 | .285 |
| | | Kurtosis | 3.939 | .563 |

c. Cobre:

| Descriptives | | | | |
|--------------|----------------|----------------------------------|-------------|------------|
| | Falência Renal | | Statistic | Std. Error |
| Cobre | Não | Mean | 106.183 | 3.0722 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 100.100 |
| | | | Upper Bound | 112.267 |
| | | 5% Trimmed Mean | 104.287 | |
| | | Median | 99.500 | |
| | | Variance | 1132.638 | |
| | | Std. Deviation | 33.6547 | |
| | | Minimum | 35.0 | |
| | | Maximum | 221.0 | |
| | | Range | 186.0 | |
| | | Interquartile Range | 44.5 | |
| | | Skewness | .863 | .221 |
| | | Kurtosis | .692 | .438 |
| | Sim | Mean | 105.881 | 3.5948 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 98.703 |
| | | | Upper Bound | 113.058 |
| | | 5% Trimmed Mean | 105.162 | |
| | | Median | 103.000 | |
| | | Variance | 865.834 | |
| | | Std. Deviation | 29.4251 | |
| | | Minimum | 52.0 | |
| | | Maximum | 186.0 | |
| | | Range | 134.0 | |
| | | Interquartile Range | 46.0 | |
| | | Skewness | .387 | .293 |
| | | Kurtosis | -.324 | .578 |

Quadro 9 – Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem necessidade de TSFR (Teste de Mann-Whitney)

Mann-Whitney Test

| Ranks | | | | |
|---------|----------|-----|-----------|--------------|
| | Diálise? | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Zinco | Não | 165 | 99.75 | 16459.00 |
| | Sim | 33 | 98.24 | 3242.00 |
| | Total | 198 | | |
| Selênio | Não | 164 | 102.03 | 16733.50 |
| | Sim | 33 | 83.92 | 2769.50 |
| | Total | 197 | | |
| Cobre | Não | 155 | 94.06 | 14579.50 |
| | Sim | 32 | 93.70 | 2998.50 |
| | Total | 187 | | |

| Test Statistics ^a | | | |
|------------------------------|----------|----------|----------|
| | Zinco | Selênio | Cobre |
| Mann-Whitney U | 2681.000 | 2208.500 | 2470.500 |
| Wilcoxon W | 3242.000 | 2769.500 | 2998.500 |
| Z | -.138 | -1.665 | -.034 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .890 | .096 | .973 |

a. Grouping Variable: Diálise?

Quadro 10 – Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes com e sem necessidade de TSFR

a. Zinco:

| Descriptives | | | | |
|--------------|----------|----------------------------------|-------------|------------|
| | Diálise? | | Statistic | Std. Error |
| Zinco | Não | Mean | 50.267 | 1.7306 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 46.849 |
| | | | Upper Bound | 53.684 |
| | | 5% Trimmed Mean | 48.438 | |
| | | Median | 48.000 | |
| | | Variance | 494.185 | |
| | | Std. Deviation | 22.2303 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 212.0 | |
| | | Range | 187.0 | |
| | | Interquartile Range | 26.0 | |
| | | Skewness | 2.728 | .189 |
| | | Kurtosis | 16.262 | .376 |
| | Sim | Mean | 50.303 | 3.7532 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 42.658 |
| | | | Upper Bound | 57.948 |
| | | 5% Trimmed Mean | 49.357 | |
| | | Median | 45.000 | |
| | | Variance | 464.843 | |
| | | Std. Deviation | 21.5602 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 95.0 | |
| | | Range | 70.0 | |
| | | Interquartile Range | 34.0 | |
| | | Skewness | .715 | .409 |
| | | Kurtosis | -.610 | .798 |

b. Selênio:

| Descriptives | | | | |
|--------------|----------|----------------------------------|-------------|------------|
| | Diálise? | | Statistic | Std. Error |
| Selênio | Não | Mean | 68.664 | 1.8007 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 65.108 |
| | | | Upper Bound | 72.220 |
| | | 5% Trimmed Mean | 67.601 | |
| | | Median | 66.850 | |
| | | Variance | 531.767 | |
| | | Std. Deviation | 23.0601 | |
| | | Minimum | 25.7 | |
| | | Maximum | 155.9 | |
| | | Range | 130.2 | |
| | | Interquartile Range | 27.8 | |
| | | Skewness | .817 | .190 |
| | | Kurtosis | 1.449 | .377 |
| | Sim | Mean | 63.579 | 4.1660 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 55.093 |
| | | | Upper Bound | 72.065 |
| | | 5% Trimmed Mean | 60.801 | |
| | | Median | 60.000 | |
| | | Variance | 572.745 | |
| | | Std. Deviation | 23.9321 | |
| | | Minimum | 34.0 | |
| | | Maximum | 153.8 | |
| | | Range | 119.8 | |
| | | Interquartile Range | 21.1 | |
| | | Skewness | 2.154 | .409 |
| | | Kurtosis | 6.194 | .798 |

c. Cobre:

| Descriptives | | | | |
|--------------|----------|----------------------------------|-------------|------------|
| | Diálise? | | Statistic | Std. Error |
| Cobre | Não | Mean | 106.510 | 2.6568 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 101.261 |
| | | | Upper Bound | 111.758 |
| | | 5% Trimmed Mean | 104.765 | |
| | | Median | 101.000 | |
| | | Variance | 1094.122 | |
| | | Std. Deviation | 33.0775 | |
| | | Minimum | 35.0 | |
| | | Maximum | 221.0 | |
| | | Range | 186.0 | |
| | | Interquartile Range | 44.0 | |
| | | Skewness | .814 | .195 |
| | | Kurtosis | .519 | .387 |
| | Sim | Mean | 103.969 | 4.8430 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 94.091 |
| | | | Upper Bound | 113.846 |
| | | 5% Trimmed Mean | 104.174 | |
| | | Median | 107.000 | |
| | | Variance | 750.547 | |
| | | Std. Deviation | 27.3961 | |
| | | Minimum | 52.0 | |
| | | Maximum | 150.0 | |
| | | Range | 98.0 | |
| | | Interquartile Range | 50.3 | |
| | | Skewness | -.103 | .414 |
| | | Kurtosis | -1.091 | .809 |

Quadro11 – Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem falência hepática (Teste de Mann-Whitney)

Mann-Whitney Test

| Ranks | | | | |
|---------|-------------------|-----|-----------|--------------|
| | Falência Hepática | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Zinco | Não | 161 | 98.59 | 15872.50 |
| | Sim | 37 | 103.47 | 3828.50 |
| | Total | 198 | | |
| Selênio | Não | 161 | 99.03 | 15944.50 |
| | Sim | 36 | 98.85 | 3558.50 |
| | Total | 197 | | |
| Cobre | Não | 153 | 91.21 | 13954.50 |
| | Sim | 34 | 106.57 | 3623.50 |
| | Total | 187 | | |

| Test Statistics ^a | | | |
|------------------------------|-----------|----------|-----------|
| | Zinco | Selênio | Cobre |
| Mann-Whitney U | 2831.500 | 2892.500 | 2173.500 |
| Wilcoxon W | 15872.500 | 3558.500 | 13954.500 |
| Z | -.468 | -.018 | -1.498 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .640 | .986 | .134 |

a. Grouping Variable: Falência Hepática

Quadro 12 – Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes com e sem falência hepática

a. Zinco:

| Descriptives | | | | |
|--------------|-------------------|----------------------------------|--------------------|------------|
| | Falência Hepática | | Statistic | Std. Error |
| Zinco | Não | Mean | 49.491 | 1.5153 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound 46.498 | |
| | | | Upper Bound 52.483 | |
| | | 5% Trimmed Mean | 48.298 | |
| | | Median | 46.000 | |
| | | Variance | 369.664 | |
| | | Std. Deviation | 19.2266 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 120.0 | |
| | | Range | 95.0 | |
| | | Interquartile Range | 26.0 | |
| | | Skewness | .848 | .191 |
| | | Kurtosis | .393 | .380 |
| | Sim | Mean | 53.676 | 5.2166 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound 43.096 | |
| | | | Upper Bound 64.256 | |
| | | 5% Trimmed Mean | 49.638 | |
| | | Median | 50.000 | |
| | | Variance | 1006.892 | |
| | | Std. Deviation | 31.7316 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 212.0 | |
| | | Range | 187.0 | |
| | | Interquartile Range | 27.0 | |
| | | Skewness | 3.571 | .388 |
| | | Kurtosis | 17.320 | .759 |

b. Selênio:

| Descriptives | | | | |
|--------------|-------------------|----------------------------------|--------------------|------------|
| | Falência Hepática | | Statistic | Std. Error |
| Selênio | Não | Mean | 68.107 | 1.9113 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound 64.333 | |
| | | | Upper Bound 71.882 | |
| | | 5% Trimmed Mean | 66.552 | |
| | | Median | 65.500 | |
| | | Variance | 588.149 | |
| | | Std. Deviation | 24.2518 | |
| | | Minimum | 25.7 | |
| | | Maximum | 155.9 | |
| | | Range | 130.2 | |
| | | Interquartile Range | 27.6 | |
| | | Skewness | 1.044 | .191 |
| | | Kurtosis | 1.884 | .380 |
| | Sim | Mean | 66.492 | 3.0258 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound 60.349 | |
| | | | Upper Bound 72.634 | |
| | | 5% Trimmed Mean | 66.074 | |
| | | Median | 63.100 | |
| | | Variance | 329.591 | |
| | | Std. Deviation | 18.1546 | |
| | | Minimum | 34.0 | |
| | | Maximum | 104.5 | |
| | | Range | 70.5 | |
| | | Interquartile Range | 23.1 | |
| | | Skewness | .489 | .393 |
| | | Kurtosis | -.230 | .768 |

c. Cobre:

| Descriptives | | | | |
|--------------|-------------------|----------------------------------|---------------------|------------|
| | Falência Hepática | | Statistic | Std. Error |
| Cobre | Não | Mean | 104.359 | 2.4945 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound 99.431 | |
| | | | Upper Bound 109.288 | |
| | | 5% Trimmed Mean | 102.627 | |
| | | Median | 100.000 | |
| | | Variance | 952.074 | |
| | | Std. Deviation | 30.8557 | |
| | | Minimum | 47.0 | |
| | | Maximum | 221.0 | |
| | | Range | 174.0 | |
| | | Interquartile Range | 41.5 | |
| | | Skewness | .890 | .196 |
| | | Kurtosis | .915 | .390 |
| | Sim | Mean | 113.794 | 6.3148 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound 100.947 | |
| | | | Upper Bound 126.642 | |
| | | 5% Trimmed Mean | 113.180 | |
| | | Median | 111.500 | |
| | | Variance | 1355.805 | |
| | | Std. Deviation | 36.8213 | |
| | | Minimum | 35.0 | |
| | | Maximum | 195.0 | |
| | | Range | 160.0 | |
| | | Interquartile Range | 55.3 | |
| | | Skewness | .168 | .403 |
| | | Kurtosis | -.341 | .788 |

Quadro13 – Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem falência hematológica (Teste de Mann-Whitney)

Mann-Whitney Test

| Ranks | | | |
|-----------------------|-------|-----|--------------|
| Falência Hematológica | | N | Sum of Ranks |
| Zinco | Não | 178 | 101.99 |
| | Sim | 20 | 77.33 |
| | Total | 198 | 1546.50 |
| Selênio | Não | 177 | 102.00 |
| | Sim | 20 | 72.48 |
| | Total | 197 | 1449.50 |
| Cobre | Não | 169 | 94.47 |
| | Sim | 18 | 89.61 |
| | Total | 187 | 15965.00 |

| Test Statistics ^a | | | |
|------------------------------|----------|----------|----------|
| | Zinco | Selênio | Cobre |
| Mann-Whitney U | 1336.500 | 1239.500 | 1442.000 |
| Wilcoxon W | 1546.500 | 1449.500 | 1613.000 |
| Z | -1.826 | -2.195 | -.362 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .068 | .028 | .717 |

a. Grouping Variable: Falência Hematológica

Quadro 14 – Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) dos oligoelementos nos grupos de doentes com e sem falência hematológica

a. Zinco:

| Descriptives | | | | |
|-----------------------|-----|----------------------------------|-------------|------------|
| Falência Hematológica | | | Statistic | Std. Error |
| Zinco | Não | Mean | 51.169 | 1.6841 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 47.845 |
| | | | Upper Bound | 54.492 |
| | | 5% Trimmed Mean | 49.428 | |
| | | Median | 48.000 | |
| | | Variance | 504.830 | |
| | | Std. Deviation | 22.4684 | |
| | | Minimum | 25.0 | |
| | | Maximum | 212.0 | |
| | | Range | 187.0 | |
| | | Interquartile Range | 28.0 | |
| | | Skewness | 2.478 | .182 |
| | | Kurtosis | 13.914 | .362 |
| | Sim | Mean | 42.300 | 3.6822 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 34.593 |
| | | | Upper Bound | 50.007 |
| | | 5% Trimmed Mean | 41.333 | |
| | | Median | 38.500 | |
| | | Variance | 271.168 | |

b. Selênio:

| Descriptives | | | | |
|-----------------------|-----|----------------------------------|-------------|------------|
| Falência Hematológica | | | Statistic | Std. Error |
| Selênio | Não | Mean | 68.986 | 1.7661 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 65.501 |
| | | | Upper Bound | 72.472 |
| | | 5% Trimmed Mean | 67.559 | |
| | | Median | 66.700 | |
| | | Variance | 552.062 | |
| | | Std. Deviation | 23.4960 | |
| | | Minimum | 25.7 | |
| | | Maximum | 155.9 | |
| | | Range | 130.2 | |
| | | Interquartile Range | 26.9 | |
| | | Skewness | 1.016 | .183 |
| | | Kurtosis | 1.893 | .363 |
| | Sim | Mean | 57.420 | 4.0228 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 49.000 |
| | | | Upper Bound | 65.840 |
| | | 5% Trimmed Mean | 56.656 | |
| | | Median | 55.000 | |
| | | Variance | 323.652 | |

c. Cobre:

| Descriptives | | | | |
|-----------------------|-----|----------------------------------|-------------|------------|
| Falência Hematológica | | | Statistic | Std. Error |
| Cobre | Não | Mean | 106.243 | 2.4658 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 101.375 |
| | | | Upper Bound | 111.111 |
| | | 5% Trimmed Mean | 104.790 | |
| | | Median | 101.000 | |
| | | Variance | 1027.590 | |
| | | Std. Deviation | 32.0560 | |
| | | Minimum | 35.0 | |
| | | Maximum | 221.0 | |
| | | Range | 186.0 | |
| | | Interquartile Range | 46.0 | |
| | | Skewness | .707 | .187 |
| | | Kurtosis | .423 | .371 |
| | Sim | Mean | 104.500 | 7.9312 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 87.767 |
| | | | Upper Bound | 121.233 |
| | | 5% Trimmed Mean | 101.944 | |
| | | Median | 102.000 | |
| | | Variance | 1132.265 | |

Quadro15 – Comparação dos níveis de zinco, selênio e cobre entre os doentes com e sem complicações infecciosas (Teste de Mann-Whitney)

Mann-Whitney Test

| | | Ranks | | |
|---------|--------------------------|-------|-----------|--------------|
| | Complicações infecciosas | N | Mean Rank | Sum of Ranks |
| Zinco | Não | 176 | 100.32 | 17656.50 |
| | Sim | 22 | 92.93 | 2044.50 |
| | Total | 198 | | |
| Selênio | Não | 176 | 98.28 | 17297.00 |
| | Sim | 21 | 105.05 | 2206.00 |
| | Total | 197 | | |
| Cobre | Não | 165 | 90.07 | 14862.00 |
| | Sim | 22 | 123.45 | 2716.00 |
| | Total | 187 | | |

Test Statistics^a

| | Zinco | Selênio | Cobre |
|------------------------|----------|-----------|-----------|
| Mann-Whitney U | 1791.500 | 1721.000 | 1167.000 |
| Wilcoxon W | 2044.500 | 17297.000 | 14862.000 |
| Z | -.571 | -.514 | -2.718 |
| Asymp. Sig. (2-tailed) | .568 | .607 | .007 |

a. Grouping Variable: Complicações infecciosas

Quadro 16 – Análise descritiva das concentrações médias (\pm dp) de cobre nos grupos de doentes com e sem complicações infecciosas

a. Cobre

| Descriptives | | | | | |
|--------------------------|-----|----------------------------------|-------------|-----------|------------|
| Complicações infecciosas | | | | Statistic | Std. Error |
| Cobre | Não | Mean | | 103.909 | 2.4359 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 99.099 | |
| | | | Upper Bound | 108.719 | |
| | | 5% Trimmed Mean | | 102.113 | |
| | | Median | | 99.000 | |
| | | Variance | | 979.071 | |
| | | Std. Deviation | | 31.2901 | |
| | | Minimum | | 35.0 | |
| | | Maximum | | 221.0 | |
| | | Range | | 186.0 | |
| | | Interquartile Range | | 41.5 | |
| | | Skewness | | .890 | .189 |
| | | Kurtosis | | .904 | .376 |
| | Sim | Mean | | 122.318 | 7.3247 |
| | | 95% Confidence Interval for Mean | Lower Bound | 107.086 | |
| | | | Upper Bound | 137.551 | |
| 5% Trimmed Mean | | | 122.283 | | |
| Median | | | 127.500 | | |
| Variance | | | 1180.323 | | |
| Std. Deviation | | | 34.3558 | | |
| Minimum | | | 52.0 | | |
| Maximum | | | 195.0 | | |
| Range | | | 143.0 | | |
| Interquartile Range | | | 40.5 | | |
| Skewness | | | -.235 | .491 | |
| Kurtosis | | | .165 | .953 | |